

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARINA AUGUSTO HEUSCHKE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA NO
BRASIL

CURITIBA

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARINA AUGUSTO HEUSCHKE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA NO
BRASIL

Projeto de pesquisa apresentado para
avaliação da disciplina TCC II do curso de
graduação em Biomedicina, Setor de
Ciências Biológicas da Universidade
Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Nogueira
de Moraes

Coorientadora: Profa. Dra. Milene Zanoni
da Silva Vosgerau

CURITIBA

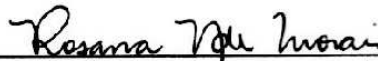
2015

TERMO DE APROVAÇÃO

MARINA AUGUSTO HEUSCHKE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA NO BRASIL

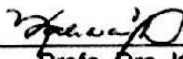
Trabalho apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de Biomedica no curso de graduação em Biomedicina da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:



Profa. Dra. Rosana Nogueira de Moraes
Orientadora – Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do
Paraná, UFPR.



Profa. Dra. Milene Zanoni da Silva Vosgerau
Coorientadora – Setor de Ciências da Saúde, UFPR.



Profa. Dra. Katya Naliwaiko
Professora – Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná,
UFPR.



Profa. Franciele Bona Verzeletti
Professora - Centro Universitário Autônomo do Brasil, UNIBRASIL

Curitiba, 08 de julho de 2015.

AGRADECIMENTOS

À Professora Rosana, que esteve sempre disposta a conversar, discutir sobre as minhas dúvidas e me aconselhar nos mais variados assuntos, não somente durante esse projeto, mas durante toda a minha caminhada no curso.

À Professora Milene por que sempre foi fonte de inspiração pelo conhecimento e entusiasmo pelo ensino.

Aos meus pais, por sempre confiarem e me apoiarem em todos os momentos, eu sou eternamente grata por todos aos esforços que fizeram por mim e por todo o amor. Obrigada por serem inspirações tão grandes na minha vida!

Ao Lu, por me apoiar, confiar nas minhas escolhas e por compreender todos os momentos que eu não estive presente. Obrigada também por ser o meu maior companheiro.

A Paula e Paty, minhas companheiras de apartamento, por entenderem e respeitarem todas as vezes que eu não estava na nossa “convivência familiar”.

As minhas amigas da faculdade, pela amizade, risadas e por terem feito esses últimos anos incríveis.

RESUMO

A infertilidade afeta 14% das mulheres em idade fértil e é considerada a terceira doença mais séria do mundo do século XXI pela Organização Mundial de Saúde. Em uma parcela significativa dos casais inférteis, o tratamento adequado ainda não permite uma gestação natural, levando a uma crescente busca pelas técnicas de reprodução assistida. No Brasil esse é um fenômeno que também acontece, portanto nos propusemos a estudar o panorama epidemiológico da reprodução assistida no país. Para tanto foram compilados e organizados dados disponíveis dos principais relatórios nacionais (Relatório Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio), da América Latina (Rede Latino Americana em Reprodução Humana - REDLARA) e também demográficos, de modo a ampliar a discussão sobre o tema. Uma vez obtidas e organizadas as informações encontramos que a infertilidade afeta mais de cinco milhões de mulheres em idade fértil no Brasil. E apesar de no país existir um grande número de centros de reprodução humana, eles não são distribuídos de maneira uniforme entre as diferentes regiões e estados. A média nacional entre 2008-2013 foi de 63 centros ($\pm 11,1$). O Sudeste e São Paulo foram a região e o estado que concentraram o maior número de BCTGs, com média de 33 ($\pm 5,7$) e 23 ($\pm 8,1$) respectivamente e também a maior quantidade de ciclos, com média 157 ciclos ($\pm 20,7$) no Sudeste e 8950 (± 1376) em São Paulo. Assim, a análise de correlação indicou que o número de bancos e ciclos está diretamente correlacionado à população do estado e/ou região e que a taxa de natalidade está inversamente correlacionada ao número de BCTGs e número de ciclos realizados. No entanto, um fator importante foi a normalização do número de centros e de ciclos pela população do país e/ou região, que apresentou o Sul com os melhores valores, com mais de 0,67 ($\pm 0,1$) estabelecimentos cadastrados por milhão de habitantes e o Paraná como estado com a maior média para a mesma proporção ($1,21 \pm 0,05$). Já na América Latina, apesar do Brasil ter o maior número médio de centros e ciclos realizados ($56 \pm 0,6$; 17.706 ± 1078) entre os países cadastrados na REDLARA, quando os dados são normalizados para a população do país, o Brasil fica com o quarto maior valor para tais indicadores, 0,28 ($\pm 0,0$) de centros por milhão de habitantes e 93,3 ($\pm 5,2$) ciclos por milhão de habitantes, ficando atrás do Uruguai, Argentina e Chile e bastante abaixo do considerado ideal mundialmente de 2 centros 1.500 ciclos por milhão de pessoas. Tais dados refletem na análise de correlação que mostra que países com melhor IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) possuem valores mais elevados do número de centros e ciclos por milhão de habitantes. Quanto as técnicas utilizadas, a ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Esperma) mostrou-se a mais utilizada dentro do Brasil e da América Latina. E um ponto positivo encontrado, foi o alto nível dos indicadores de qualidade dos BCTGs (taxa de fertilização, taxa de clivagem e número médio de ovócitos aspirados por ciclo), compatíveis com padrões internacionais, revelando a alta qualidade dos centros de reprodução assistida e profissionais da área.

Palavras-chaves: reprodução assistida, epidemiologia, Brasil, América Latina.

ABSTRACT

Infertility affects 14% of women in reproductive age and is considered to be the third most serious disease of the twenty-first century in the world according to the World Health Organization. In a significant proportion of the infertile couples, the infertility treatment still does not allow a natural pregnancy, leading to a growing search for assisted reproduction techniques. In Brazil, this phenomenon also happens, therefore we compromised to study the epidemiological prospect of assisted reproduction in the country. Therefore, we compiled and organized the available data from major national reports (Relatório Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio), Latin America (Latin American Network in Human Reproduction - REDLARA) and also demographic informations, in order to broaden the discussion on the topic. Once we obtained and organized the information we found that infertility affects more than five million women in reproductive age in Brazil. And although there is a large number of human reproduction centers, they are not evenly distributed between the different regions and states. The national average in the analyzed period was 63 centers (± 11.1). The Southeast and São Paulo were the region and the state that concentrated the highest number of BCTGs, averaging 33 (± 5.7) and 23 (± 8.1) respectively, and also the largest number of cycles, averaging 157 cycles (± 20.7) in the Southeast and 8950 (± 1376) in São Paulo. Thus, the correlation analysis indicated that the number of BCTGs and cycles is directly correlated to the state's population and/or region and that the birth rate is inversely correlated to the number of BCTGs and number of cycles performed. However, an important factor was the normalization of the number of centres and cycles for the population of the country and/or region, which presented the South with the best values, with over 0.67 (± 0.1) registered establishments per million inhabitants and the Paraná as the state with the highest average for the same rate (1.21 \pm 0.05). In Latin America, although Brazil has the highest average number of cycles performed and centers (56 \pm 0.6, \pm 17 706 1078) between the registered countries of REDLARA when the data are normalized to the country's population, Brazil has the fourth largest value for these indicators, 0.28 (\pm 0.0) centers per million population and 93.3 (\pm 5.2) cycles per million inhabitants, behind Uruguay, Argentina and Chile and quite below to the considered ideal in the world; two centres and 1.500 cycles per million inhabitants. These data reflected the correlation analysis which showed that countries with better HDI (Human Development Index) values have higher values for the number of centres and cycles per million inhabitants. Considering the techniques used, ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) proved to be the most widely used technique within Brazil and Latin America. And a positive found was the high level indicators' quality for the BCTGs (fertilization rate, cleavage rate and average number of oocytes aspirated per cycle), compatible with international standards, showing the high quality of assisted reproduction centers and professionals in the area.

Key-words: assisted reproduction, epidemiology, Brazil, Latin America.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 OBJETIVO GERAL	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
3 REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1 HISTÓRICO DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA	5
3.2 NORMATIZAÇÃO NO BRASIL	7
3.3 REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL	9
3.4 TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA	10
3.4.1 Indução da ovulação	11
3.4.2 Coito programado	12
3.4.3 Inseminação intrauterina	12
3.4.4 Transferência intratubária de gametas (GIFT)	14
3.4.5 Fertilização <i>in vitro</i>	14
3.4.6 Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)	17
3.4.7 Transferência Tubária de Zigoto (ZIFT) ou Embriões (TET)	18
3.4.8 Complicações das técnicas de reprodução assistida	19
3.4.9 Estimulação mínima	20
3.4.10 Epidemiologia da reprodução assistida	21
4 MÉTODOS	24
4.1. BANCOS DE DADOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA	24
4.1.1 SisEmbrio	24
4.1.2 REDLARA	25
4.1.3 Bancos de dados demográficos e indicadores de qualidade de vida	26
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5 RESULTADOS	29
5.1 DADOS BRASILEIROS	29
5.1.1 Dados demográficos	29
5.1.2. Número de BCTGs	30
5.1.3. Número de embriões congelados ou doados para pesquisa	33

5.1.4	Número de ciclos de fertilização <i>in vitro</i> realizados.....	34
5.1.5	Indicadores de qualidade dos BCTGS	37
5.2	DADOS DA AMÉRICA LATINA.....	41
5.3	CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ANALISADAS	46
5.	DISCUSSÃO	47
6.	CONCLUSÕES	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade pode ser definida como a impossibilidade de conceber após um ano de tentativas com atividade sexual regular (BADALOTTI & PETRACCO, 1997). Para muitos, ter filhos constitui um importante projeto de vida, desenvolvimento pessoal e social. Sendo assim, casais inférteis possuem três caminhos a escolher: a aceitação da infertilidade e impossibilidade de ter filhos, a adoção ou alternativas terapêuticas, como o tratamento da infertilidade. Se a infertilidade for diagnosticada e tratada adequadamente, pode-se estabelecer, dessa maneira, uma gravidez natural. Porém, em uma parcela significativa desses casais, o problema não pode ser solucionado efetivamente e, para esses casos, a Reprodução Assistida (RA) se torna uma alternativa (DE GEYTER, 2012).

Atualmente, três técnicas se destacam na RA: a injeção intrauterina (IIU), a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). A IIU pode ou não fazer uso de substâncias estimuladoras ovarianas, enquanto que para a FIV e ICSI, esse estímulo é obrigatório e constitui o primeiro passo para dar início ao tratamento. A estimulação ovariana pode ser feita por meio da indução da liberação endógena de FSH e LH ou pela administração exógena de tais hormônios (gonadotrofinas). O aumento da exposição dos ovários as gonadotrofinas leva ao crescimento de múltiplos folículos ovarianos por ciclo, aumentando assim, as taxas de sucesso da RA. A IIU é um procedimento considerado simples e consiste, basicamente, em três etapas: acompanhamento do desenvolvimento folicular natural, colheita e processamento do sêmen e inseminação artificial através de um cateter (CORNEL *et al.*, 2014). A FIV, por sua vez, baseia-se na técnica em que o óvulo é fecundado pelo espermatozoide fora do organismo feminino. Após a fertilização e o cultivo do embrião em laboratório, ocorre a transferência para o útero materno (LEMOS, 2011). Por fim, a ICSI é uma variante da fertilização *in vitro*. Nesta técnica, o encontro de gametas não ocorre naturalmente e sim com a injeção de um único espermatozoide no citoplasma do ovócito, com a ajuda de um micromanipulador (CORNEL *et al.*, 2014).

A busca pelas técnicas de reprodução assistida (RA) cresceu consideravelmente nos últimos anos, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. O último relatório mundial de reprodução assistida registrou um

aumento de 2,3% no número de ciclos reportados em comparação ao ano anterior (SULLIVAN *et al.*, 2013). Em um estudo demográfico europeu foi relatado um aumento contínuo da porcentagem de nascidos vivos decorrentes do uso da RA. A Dinamarca, por exemplo relatou a maior proporção de crianças nascidas através das técnicas de fertilização *in vitro*, com cerca de 5% do total de nascimentos (KOCOURKOVA *et al.*, 2014). Da mesma maneira, os números relacionados à reprodução humana na América Latina vem crescendo desde o começo do registro da REDLARA, devido principalmente ao aumento do número de ciclos iniciados em cada centro individualmente (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2008).

No Brasil, o relatório anual da Anvisa, através do Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio) de 2013, informou que mais de 52 mil transferências embrionárias foram realizadas no Brasil (SISEMBRIO, 2013). Sendo que em 2011, quando pela primeira vez o número de embriões transferidos foi divulgado, o total era de aproximadamente 33 mil transferências (SISEMBRIO, 2011). Ou seja, um aumento de cerca de 63% em apenas dois anos, o qual pode representar tanto um aumento na procura, como um aumento no número de instituições relatando as suas atividades junto à ANVISA.

Apesar do possível aumento na procura pelas técnicas de RA, no Brasil esses serviços são oferecidos principalmente por clínicas privadas (GARCIA *et al.*, 2012), o que está em desacordo com a Constituição Brasileira, a qual assegura a todos os cidadãos o direito à saúde pública, o que inclui serviços de infertilidade (BRASIL, 1988). Num panorama mais global, um novo conceito de saúde reprodutiva que inclui os direitos garantidos de homens e mulheres a escolher o número, tempo e local em que terão seus filhos e também a prevenção e tratamento da infertilidade foi assentido no Programa de Ação das Nações Unidas, em 1995 (UNITED NATIONS, 1995). Da mesma maneira, as Metas de Desenvolvimento do Milênio estabeleceram o mesmo tema como um de seus alvos (UNITED NATIONS, 2008), sendo o Brasil um dos países a assinar ambos os documentos.

Um estudo que levantou dados de 25 pesquisas com um total de 172 413 casais mostrou uma prevalência de infertilidade de 3,5% a 16,7% em nações desenvolvidas e 6,9% a 9,3% em países menos desenvolvidos. Entretanto, apenas 22,4% destes casais com problemas de infertilidade estavam realmente recebendo alguma forma de tratamento (BOIVIN *et al.*, 2007). No Brasil, de acordo com o

censo de 2000, 14% das mulheres em idade fértil apresentam dificuldades para engravidar (BAHAMONDES & MAKUCH, 2012).

Desta maneira, este trabalho visa compilar e organizar a informação disponível da situação atual da reprodução humana assistida no Brasil, de modo a permitir uma discussão sobre o tema. Terá como base a análise dos principais relatórios e dados nacionais (Relatório Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio), bem como da América Latina (Rede Latino Americana em Reprodução Humana - REDLARA). No Brasil, apesar da ampla utilização e crescimento dessa tecnologia em território nacional, a literatura relacionada à análise epidemiológica deste tópico ainda é escassa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compilar informações sobre o histórico, regulamentação e principais técnicas utilizadas da reprodução humana assistida e avaliar o panorama epidemiológico da reprodução humana assistida no Brasil, com base nas informações publicadas pelo SisEmbrio, comparando com dados disponíveis para América Latina (REDLARA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar, a partir de dados do SisEmbrio e REDLARA:

- a) O número de Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTGs), de ciclos de fertilização *in vitro* realizados, de embriões congelados ou doados para pesquisa nas diferentes regiões e/ou estados do país ao longo dos seis anos do SisEmbrio;
- b) Os indicadores de qualidade dos BCTGs : taxa média de fertilização, clivagem embrionária e número médio de ovócitos por mulher nas regiões e/ou estados do Brasil, de acordo com o SisEmbrio;
- c) O número de centros de Reprodução Assistida e ciclos de fertilização *in vitro* realizados nos países da América Latina, de acordo com a REDLARA;
- d) As técnicas de reprodução assistida utilizadas pelos países da América Latina, de acordo com a REDLARA.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

As primeiras tentativas de reprodução humana assistida se iniciaram na primeira metade do século XX, quando cientistas começaram a discutir as possibilidades que permitiriam que um ovócito humano fosse fecundado *in vitro*. Porém foi apenas em 25 de julho de 1978, na Inglaterra que o sucesso ganhou notoriedade. Nascia o primeiro bebê fruto de uma inseminação artificial, a menina Louise Toy Brown, filha de mãe com obstrução bilateral das tubas uterinas. O procedimento foi realizado pelo ginecologista Patrick C. Steptoe e o embriologista Robert Edwards (STEPTOE & EDWARDS, 1978).

No Brasil, o primeiro sucesso da reprodução assistida aconteceu no dia 7 de outubro de 1984, no Hospital Santa Catarina em São Paulo, com o nascimento de Anna Paula Bettencourt Caldeira, de São José dos Pinhais, Paraná. O responsável pela primeira fertilização *in vitro* do Brasil e também da América Latina, foi o ginecologista Milton Nakamura utilizando-se de ovócitos doados.

No ano de 1984 também ocorreu o nascimento do primeiro bebê proveniente de embrião criopreservado, Zoe Leyland. O nascimento aconteceu em Melbourne, Austrália por Allan Trouson e Carl Wood, e este evento foi considerado uma revolução na história da reprodução humana assistida (Cohen *et al.*, 2005). Ainda no mesmo ano, a primeira transferência tubária, técnica conhecida como GIFT (transferência intratubária de gametas) foi anunciada pelo endocrinologista Ricardo Asch, no Chile (ASCH *et al.*, 1984).

Após a padronização das técnicas de RA, novos procedimentos foram sendo desenvolvidos e sugeridos, no sentido do aperfeiçoamento das mesmas. Um exemplo é a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI). Nesta técnica, que foi reportada pela primeira vez em 1992 em Bruxelas, o espermatozoide é inserido no ovócito com a ajuda de um micromanipulador (PALERMO, *et al.*, 1992). A técnica tornou-se revolucionária no tratamento da infertilidade masculina e a mais utilizada nas clínicas de todo o mundo, até os dias atuais. Na América Latina, em 2011, cerca de 58% dos

procedimentos de RA eram ICSI e no Brasil esse percentual sobe para 67% (ZEGERS-HOCHSCHILD, *et al.*, 2011).

No ano de 1999, também surge o primeiro relato envolvendo a possibilidade de se analisar embriões para doenças genéticas ou cromossômicas antes de sua transferência, tendo sido relatada a primeira gravidez após o uso do diagnóstico pré-implantacional para uma doença genética, técnica conhecida até hoje como PGD, que no caso era a anemia falciforme (XU, *et al.*, 1999). Mas foi apenas em 2002, que Kylie de Boer descreveu o nascimento do primeiro bebê analisado por PGD no estágio mais avançado de blastocisto (DE BOER, *et al.*, 2002).

No Brasil, as pesquisas na área de RA, começaram em 1942, com a criação do Consultório de Esterilidade na Universidade Federal do Rio de Janeiro sob a coordenação da médica Clarisse Amaral Ferreira. Cinco anos mais tarde, em 1947, também no Rio de Janeiro, foi fundada a Sociedade Brasileira de Esterilidade (SBE), que a partir de 1974, passa a se chamar Sociedade Brasileira de Reprodução Humana – SBRH. No entanto, apenas em 1982 o primeiro laboratório de reprodução humana do Brasil e da América do Sul é implantado, na Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia, em São Paulo (PEREIRA, 2011).

Após o nascimento do primeiro “bebê de proveta” do Brasil, o Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, começou a prestar atendimento a pacientes sem recursos financeiros, tornando-se o pioneiro na área em atendimento público. Entre as décadas de 1980 e 1990 há um grande crescimento na iniciativa privada da RA no país. Com a grande demanda é criada, em 1995, a Rede Latino Americana de Reprodução Assistida (REDLARA), com objetivo de promover a integralização dos centros da América Latina, com a sua organização, cadastros, captação de dados e pesquisa na área (PEREIRA, 2013).

Na primeira década da virada do milênio ocorreu a consolidação da RA no Brasil. Muitas clínicas foram inauguradas, porém havia uma escassez muito grande de biólogos e embriologistas, dificultando os avanços tecnológicos obtidos (PEREIRA, 2011). Atualmente, três associações médicas têm destaque no Brasil, a SBRH, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Sociedade Brasileira em Reprodução Assistida (SBRA). Além disso, há duas principais fontes de compilação de dados: a REDLARA, de participação compulsiva entre as clínicas, e o Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões

(SisEmbrio) da ANVISA, o qual é relativo aos bancos de células e tecidos germinativos, com notificação obrigatória em território nacional.

3.2 NORMATIZAÇÃO NO BRASIL

No cenário nacional da normatização da RA, é possível citar a atuação da ANVISA e o Conselho Federal de Medicina (CFM), sendo que a ANVISA se restringe às questões sanitárias, com consequências referidas em lei, enquanto o CFM ampara a RA em questões técnicas e também éticas e o descumprimento pode acarretar apenas em punições de ordem profissional (GARCIA *et al.*, 2012).

O primeiro histórico legal da RA, mundialmente, foi em 1987, na Noruega, por meio da publicação da Lei Norueguesa em Reprodução Assistida e Genética. Sendo a pioneira neste aspecto, tratava de questões básicas de discussão dos procedimentos, como o fato dos tratamentos serem limitados a casais heterossexuais casados ou de união estável sendo proibida a doação de embriões (KAMEL, 2013).

No Brasil, a primeira resolução (Resolução nº 1.358/92, do Conselho Federal de Medicina) surgiu oito anos após o nascimento do primeiro “bebê de proveta” brasileiro. Durante muitos anos o documento foi considerado a base de norteammento para as práticas de RA. Os principais pontos deste texto tratavam da doação gratuita de gametas ou pré-embriões, com confidencialidade e sigilo médico sobre a identidade de tais doadores. Não havia, no entanto, a idade limite para doação e era obrigatório aos doadores a assinatura de consentimento informado. O número máximo de embriões que poderiam ser transferidos foi fixado em quatro e o seu descarte não era permitido e, nem mesmo a redução embrionária, em caso de gestações múltiplas. Ainda, a realização do diagnóstico pré-implantacional era permitido apenas em casos de investigação de doenças genéticas e de viabilidade do embrião, não sendo autorizado selecionar o sexo ou qualquer outra característica biológica do futuro bebê. A gestação de substituição (também conhecida popularmente como barriga de aluguel) era permitida até segundo grau de parentesco. Apesar da resolução abranger os principais tópicos de discussão daquele período haviam grandes lacunas que precisavam ser preenchidas, como

por exemplo, o fato de não haver qualquer menção à RA em casos de casais homoafetivos ou procedimentos post-mortem do doador.

Em janeiro de 1995 foi publicada a Lei de Biossegurança (Lei 8.974), que proibia a manipulações de células germinativas humanas. Esta foi substituída mais tarde pela Lei 11.105 de 2005, que permite a utilização de células-tronco embrionárias obtidas por meio de técnicas de fertilização *in vitro* para fins de pesquisa, desde que tais embriões fossem inviáveis ou estivessem congelados por três anos ou mais.

Após a resolução de 1992 permanecer por quase 20 anos sem revisão, ela foi substituída pela Resolução do CFM 1.957/2010, a qual manteve muitos princípios da precursora, porém inovou em permitir a utilização de técnicas de RA para todas as pessoas que desejassem o procedimento. Também estabeleceu um limite do número de embriões de acordo com a idade da paciente. Mulheres com até 35 anos poderiam transferir até dois embriões; mulheres entre 36 e 39 anos: até três embriões e mulheres com 40 anos ou mais: até quatro embriões. A resolução também regularizou como ilícita a reprodução *post mortem* e definiu a possibilidade de congelamento apenas para os embriões saudáveis.

Por fim, em 2013, entra em vigor a atual resolução em normatização das técnicas de reprodução assistida no Brasil. A Resolução do CFM 2.013/2013, a qual estipula 50 anos como a idade máxima das candidatas à gestação por RA, limita a idade para a doação de gametas para 35 anos para as mulheres e 50 anos para os homens, amplia o parentesco para gestação secundária até 4º grau e regulariza a RA *post mortem* desde que haja autorização prévia específica do (a) falecido (a) para o uso do material biológico criopreservado.

Além disso, a nova redação especifica que o número de embriões a serem transferidos deve respeitar a idade da doadora e não da receptora. Ou seja, de acordo com o que se manteve da resolução CFM 1.957/2010, em mulheres até 35 anos é permitido a transferência de até dois embriões; para mulheres entre 36 e 39 anos, esse número amplia para até três e para aquelas com mais de 40 anos o limite é de quatro embriões. Quanto aos embriões excedentes, três destinos são possíveis: doação para outros pacientes, doação para pesquisas em células-tronco ou descarte após cinco anos.

3.3 REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL

Apesar de toda a normatização da RA no Brasil, o acesso ao número total de clínicas atuantes ainda é difícil, devido ao fato do cadastro das mesmas ser exigido apenas junto ao Conselho Federal de Medicina. Existe, entretanto, um cadastro obrigatório apenas para BCTG, o qual contempla o SisEmbrio da Anvisa. No entanto, como há clínicas que terceirizam o BCTG, não se pode inferir o número de clínicas a partir do cadastro dos mesmos, dificultando a compilação da informação do número total de clínicas de RA atuando no Brasil (GARCIA *et al.*, 2012).

O SisEmbrio surgiu da necessidade gerada após a publicação da Lei da Biossegurança, a qual autorizava a pesquisa científica com embriões humanos e, portanto, gerando a necessidade de se identificar e localizar tais embriões. Assim, cumprindo o determinado pela Portaria MS nº 2.526, de 21/12/2005, a GGSTO/Anvisa elaborou em 2008 o SisEmbrio, no qual constam a identificação do BCTG que gerou o embrião (localidade, registro, nome, CNPJ) e também informações sobre o embrião (data de congelamento, condição de inviabilidade ou disponibilidade de liberação para pesquisa), sendo gerado um código para cada embrião cadastrado no sistema (SILVA, *et al.*, 2006).

Com os objetivos de reduzir os riscos à saúde e promover a melhoria do serviço ofertado, a Anvisa reforçou a fiscalização nas clínicas de RA e passou também a notificar os BCTGs que não enviassem os dados necessários ao relatório, sob pena de infração sanitária com penalidades previstas na lei, como notificações ou até mesmo interdição do banco (SisEmbrio, 2013). O reflexo disso, segundo o último relatório do SisEmbrio (2013), foi um aumento na adesão das clínicas ao relatório, com um total de 120 BCTGs reportados, o que representa uma taxa de adesão de 93%, a qual é superior à do ano anterior, com apenas 77,5% dos BCTGs enviando dados para o sistema.

A REDLARA é outra entidade que reúne e divulga dados sobre a RA na América Latina, tendo sido estabelecida em 1990, com cinco objetivos principais (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2013): Coletar e disseminar informações sobre a RA na América Latina; monitorar diferentes tipos de procedimentos e seus resultados;

monitorar a segurança e eficácia dos centros, regiões e países; preparar casais inférteis para estarem aptos a avaliar os riscos e benefícios quando expostos as técnicas de RA; desenvolver um vasto banco de dados para estudos epidemiológicos. A adesão das clínicas e bancos, no entanto, não é obrigatória e, no último relatório, referente ao ano de 2011, um total de 145 clínicas de 12 países participaram da coleta de dados, incluindo o Brasil.

Além do SisEmbrio e REDLARA existem ainda outras organizações como as associações médicas do Brasil (SBRA, SBRH e FREBASGO), as quais promovem por meio de congressos, simpósios e periódicos a troca de informações sobre a RA no Brasil.

3.4 TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA

A RA é um conjunto de técnicas, que através da intervenção do homem no processo de reprodução natural, visa facilitar ou viabilizar que casais inférteis alcancem o desejo da maternidade ou paternidade (DE FREITAS *et al.*, 2008), sendo as mesmas divididas em procedimentos de baixa ou de alta complexidade. Os tratamentos de baixa complexidade, são técnicas que podem fazer uso de indutores ovarianos (fármacos responsáveis pela indução da ovulação), porém a fertilização ocorre dentro do organismo feminino, tal como o coito programado, a inseminação intra-uterina (IIU) e a transferência intratubária de gametas (GIFT). Tais procedimentos são geralmente recomendados para casos de anovulações crônicas, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade sem causa aparente (ISCA), endometriose leve e fatores anatômicos e funcionais masculinos, como casos de hispospádia e disfunção erétil (CONHECENDO, 2015).

Do outro lado, as técnicas de alta complexidade, além da necessidade do uso de indutores ovarianos, ainda passam por várias etapas que acontecem fora do organismo feminino, tais como o procedimento de fertilização *in vitro* clássica, ICSI e Transferência Tubária de Embriões (TET). Essas são técnicas, geralmente, mais modernas e também com indicações mais amplas como: endometriose, infertilidade sem causa aparente, fator masculino, fator imunológico e falha nos tratamentos de baixa complexidade (DZIK *et al.*, 2012).

3.4.1 Indução da ovulação

Ainda que o primeiro bebê de proveta no mundo tenha sido resultado da fertilização de um ovócito proveniente de um ciclo ovariano normal, as chances de sucesso deste protocolo são muito baixas (STEPTOE *et al.*, 1978; TROUSON *et al.*, 1981). Por isso, vários grupos de pesquisa tentaram estabelecer esquemas de tratamento para criar protocolos de estimulação de modo a aumentar a chance de sucesso da RA. O grupo de Monash (TROUSON *et al.*, 1981) foi o primeiro a reportar um número maior de ovócitos obtidos e, consequentemente, um aumento nas taxas de gravidez, utilizando o citrato de clomifeno e gonadrofina humana menopausal (HMG).

Este foi o princípio da estimulação ovariana, que pode ser considerada, atualmente, como o primeiro passo para ambas as classes de procedimentos, de baixa ou de alta complexidade. Neste processo, o aumento da exposição dos ovários às gonadotrofinas leva ao crescimento de múltiplos folículos ovarianos por ciclo. Como consequência da estimulação, ocorre também um aumento na concentração de estradiol no líquido folicular, bem como no número de vários receptores hormonais e fatores de crescimento, os quais criam um ambiente mais adequado para o desenvolvimento dos ovócitos (PEREIRA, 2013).

A estimulação ovariana pode ser obtida por meio da indução da liberação endógena de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteizante (LH), como acontece quando a paciente é tratada com citrato de clomifeno, por exemplo, ou pela administração exógena direta das duas gonadotrofinas (CORNEL *et al.*, 2014).

O citrato de clomifeno, substância pioneira a ser utilizada na indução ovariana, tem sua ação decorrente da liberação de Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH). Através da ligação do citrato de clomifeno a receptores estrogênicos no hipotálamo, ele atua como um antagonista estrogênico nesse local, impedindo a retroalimentação negativa exercida pelo estradiol. Assim, a secreção de GnRH pelo hipotálamo não é inibida e continua a estimular a secreção de FSH e LH, favorecendo o desenvolvimento folicular (PEREIRA, 2013). O citrato de clomifeno atualmente ainda é utilizado para ciclos de coito programado e inseminação intrauterina, porém não é considerada a substância de primeira escolha para a estimulação ovariana em procedimentos de fertilização *in vitro*, a menos que seja necessário reduzir os custos do protocolo (CORNEL *et al.*, 2014). A sua menor

utilização atual decorre principalmente da sua capacidade de induzir picos prematuros de LH e também de sua ação antiestrogênica no endométrio, ambas indesejáveis nos protocolos de FIV (TROUSON&GARDNER, 1993).

Uma segunda opção terapêutica para a indução ovariana é o uso de gonadotrofinas urinárias, as quais podem ser extraídas da urina de mulheres que já entraram na menopausa (gonadotrofina menopausal humana) ou extraída da urina de mulheres gestantes (gonadotrofina coriônica humana). Existe ainda a opção das gonadotrofinas recombinantes como FSHr e LHr (CORNEL *et al.*, 2014).

Além destes protocolos considerados clássicos, muitos outros já foram sugeridos. No Brasil, um protocolo bastante utilizado é o do bloqueio hipofisário, seguido de estimulação ovariana com doses decrescentes de gonadotrofinas. Para o bloqueio do eixo são utilizados agonistas do GnRH (GnRHa), o qual, quando administrado de forma continuada, provoca um bloqueio hormonal seletivo na secreção de FSH e LH pela hipófise. Uma vez instalado o bloqueio, inicia-se a estimulação direta dos ovários com gonadotrofinas (ABDELMASSIH, 2001). Durante a estimulação, todos os protocolos requerem um controle do ciclo através de dosagens séricas de estradiol e acompanhamento ecográfico do desenvolvimento folicular. Quando pelo menos dois folículos atingem um diâmetro maior do que 18-20 mm, considera-se o momento ideal para a administração do hCG (ou LH) para a coleta dos ovócitos (ABDELMASSIH, 2001).

3.4.2 Coito programado

O coito programado consiste em uma técnica de baixa complexidade e de baixo custo, tanto de medicação como de tecnologia, sendo bastante utilizada em serviços de saúde pública. Após a ovulação induzida, é realizado um monitoramento do tamanho dos folículos via ultrassonografia transvaginal, para prever o momento da ovulação. Quando o tamanho médio dos folículos alcançar cerca de 18mm, o médico responsável orienta o casal para o melhor momento e frequência da relação sexual (PEREIRA, 2013).

3.4.3 Inseminação intrauterina

A inseminação intrauterina consiste em depositar diretamente na cavidade uterina espermatozoides processados laboratorialmente. A fecundação ocorrerá, de forma natural, nas tubas uterinas, assim como todo o processo de migração e implantação do embrião (LEMOS *et al.*, 2001). Suas etapas incluem a indução do desenvolvimento folicular, a colheita e processamento seminal e, finalmente, a inseminação através de um cateter (CORNEL *et al.*, 2014).

Embora a ovulação possa ser natural, a estimulação ovariana aumenta as chances de sucesso, desde que a estimulação seja de intensidade leve, evitando o desenvolvimento excessivo de folículos. Seja a ovulação induzida ou natural, é importante sincronizar o dia da ovulação com o dia da inseminação através de ultrassonografias. Do mesmo modo, o processamento seminal tem como objetivo selecionar os melhores espermatozoides tanto morfológicamente quanto a sua boa motilidade, aumentando as chances de sucesso da técnica. Para a seleção espermática são utilizadas basicamente duas técnicas que são a seleção por gradiente de concentração ou a técnica de “swim-up”, ambas com resultados bastante semelhantes (CORNEL *et al.*, 2014).

O método mais utilizado para a seleção por gradiente de concentração ou densidade descontínua é o chamado método de gradiente de Percoll. A técnica consiste na filtração dos espermatozoides através de gradientes com diferentes densidades de Percoll, de forma que nas camadas de densidades inferiores (na parte superior do tubo) são retidos os espermatozoides imóveis e componentes celulares do plasma seminal e nas camadas de densidade superiores (no fundo do tubo) permanecem os espermatozoides móveis (FRANCO *et al.*, 1997).

Já o método “swim-up” ou técnica de sedimentação-migração consiste em um processo de sedimentação do esperma em meio fisiológico, seguido de subseqüentes centrifugações com eliminação do sobrenadante. No final do processo, após um período de 30 a 60 minutos de incubação, os melhores espermatozoides se desprendem e nadam para a superfície. Desta maneira, o sobrenadante, irá conter os espermatozoides capacitados. Normalmente, esta última técnica é utilizada em casos de espermograma considerado normal, visto que nele é esperada uma maior taxa de espermatozoides móveis e morfológicamente normais (FRANCO *et al.*, 1997).

Finalmente, após seleção e a capacitação espermática, a inseminação será realizada através da introdução de um cateter com a deposição dos

espermatozoides na cavidade uterina (CORNEL *et al.*, 2014). O procedimento não requer internação hospitalar, sendo realizado em ambulatório (Pereira, 2013). Segundo as recomendações de Reprodução Assistida da SBRH, a técnica é indicada para casos considerados de fator cervical (como muco cervical de baixa qualidade ou presença de anticorpos antiespermatozoides), fator masculino relativo (como a oligoastenozoospermia - baixa motilidade espermática- e defeitos nos mecanismos de ejaculação), infertilidade sem causa aparente e inseminação realizada com sêmen de doador (CORNEL *et al.*, 2014).

Normalmente, as taxas de sucesso da inseminação intrauterina estão entre 12 e 15% por tentativa e, no caso de mulheres com menos de 35 anos, esse número pode atingir 20% (DZIK, 2012).

3.4.4 Transferência intratubária de gametas (GIFT)

A GIFT consiste em um método de RA em que o ovócito e os espermatozoides são transferidos para a trompa uterina, de modo que a fecundação ocorra naturalmente. Apesar de bastante semelhante à FIV, trata-se de um procedimento menos manipulativo e suas principais indicações são a infertilidade sem causa aparente, a endometriose e infertilidade por fator cervical (LEMOS, 2001).

Dentre as suas desvantagens e/ou limitações está a necessidade de as tubas uterinas encontrarem-se totalmente íntegras e funcionais, a impossibilidade de confirmação de ter ocorrido ou não a fertilização e, principalmente, pelo grau de invasividade da técnica, faz-se necessária anestesia geral para a transferência dos gametas para as tubas. Apesar do conceito simples da técnica, ela vem sendo cada vez menos utilizada e substituída, muitas vezes, pela fertilização *in vitro* “clássica”, a qual apresenta taxas de sucesso bastante semelhantes, porém com mais vantagens do ponto de vista técnico e de conforto para a paciente (SAMPAIO *et al.*, 2014).

3.4.5 Fertilização *in vitro*

A fertilização *in vitro* (FIV), consiste em uma técnica em que o ovócito é fecundado pelo espermatozoide fora do organismo feminino, ou seja, num ambiente *in vitro* laboratorial. A técnica é indicada principalmente para infertilidade por fator tubário, esterilidade sem causa aparente e fator masculino. Neste último caso, o

procedimento adequado depende da concentração e motilidade dos espermatozoides, segundo a organização mundial de saúde (OMS), indica a inseminação intrauterina para espermogramas com contagem superior a cinco milhões e a FIV para contagens entre 2 a 5 milhões de espermatozoides móveis por volume ejaculado (LEMOS, 2001).

Suas principais etapas são a indução da ovulação, aspiração dos folículos, identificação dos ovócitos, inseminação *in vitro*, cultura dos embriões e transferência dos embriões (Figura 1). Existem vários protocolos para induzir a ovulação no caso da FIV, porém pode-se ressaltar o uso das gonadotrofinas recombinantes, as quais apesar de elevarem os custos do tratamento, aumentam sobremaneira as taxas de gravidez (RÍSQUEZ, 2003).



FIGURA 1 - ETAPAS DA FERTILIZAÇÃO IN VITRO.
FONTE: ADAPATADO DE SUSUKI (2014)

Após a estimulação ovariana, além de acompanhar por ultrassom desenvolvimento dos folículos até que atinjam um diâmetro de aproximadamente 18 mm, faz-se também o monitoramento da espessura do endométrio, até que o

mesmo alcance a uma espessura de 7mm. Quando essas metas são alcançadas, a paciente recebe, então, o hCG para terminar o amadurecimento dos ovócitos, sendo que a aspiração folicular para coleta dos mesmos ocorre entre 32 e 36 horas após a última dose de hormônios. O procedimento é realizado por meio de uma agulha de punção, em ambiente cirúrgico e sob sedação da paciente (DZIK *et al.*, 2012).

O líquido folicular é então analisado por um embriologista para identificar a maturidade folicular. Segundo as orientações de RA da SBRH (CORNEL *et al.*, 2014), a classificação mais utilizada é a descrita no I Consenso Brasileiro de Embriologia em Medicina Reprodutiva, de 2004, a qual é baseada naquela descrita pela Clínica Bourn Hall Cambridge como se segue no QUADRO 1:

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DOS OVÓCITOS E MATURIDADE CELULAR DE ACORDO COM SEUS ASPECTOS CELULARES.

Classificação do ovócito	Aspectos celulares	Maturidade Nuclear
Vesícula Germinativa	Células do cúmulo e da corona aderidas ao ovócito e vesícula germinativa presente no citoplasma.	Prófase (P)
Ovócito Imaturo	Células da corona compactadas com células do cúmulo apresentando algum grau de dispersão.	Metáfase I
Ovócito Pré-Ovulatório	Células da corona ainda aderidas e as do cúmulo bem dispersas. O primeiro corpúsculo polar já liberado.	Metáfase II
Ovócito Pós-Maduro	Corona ausente com intensa dispersão das células do cúmulo. O primeiro corpúsculo polar é ainda visível.	Metáfase II
Ovócito Luteinizado	Ausência de corona e a arquitetura das células do cúmulo é representada como uma massa gelatinosa.	
Ovócito Degenerado ou Atrésico	Cúmulo retraído com células escassas ao redor do ovócito. Podem ser identificados diferentes sinais de anormalidades como: citoplasma retraído e escurecido, vacúolos, zona pelúcida (ZP) fraturada ou rta e ainda ZP vazia.	

FONTE: PERIN *et al.*, 2004

Depois do processamento seminal e capacitação dos espermatozoides, eles são transferidos para uma placa juntamente com os ovócitos (em metáfase II) para que a fecundação aconteça em uma incubadora. Após 18 a 20 horas de incubação já é possível se confirmar a ocorrência da fecundação pela identificação de dois pronúcleos (DZIK *et al.*, 2012). A transferência dos embriões para o útero materno poderá ocorrer em dois (2-4 células), três (6-8 células) ou seis dias (estágio de blastocisto ou mórula) após a coleta e inseminação dos ovócitos. A escolha do momento adequado dependerá da qualidade do zigoto (CORNEL *et al.*, 2014) e a

transferência não requer anestesia, podendo ser feita no ambulatório, com acompanhamento por ultrassonografia abdominal. Após 12 dias da transferência embrionária é realizada a dosagem sérica de β -hCG para confirmar a gravidez (PEREIRA, 2013).

Segundo DZIK *et al.* (2012), a qualidade do ovócito e a qualidade do laboratório que realiza a FIV, contribuem, cada um com 40% para o sucesso do procedimento, enquanto que a transferência dos embriões contribuiria para os 20% restantes. As porcentagens de sucesso da FIV variam de 25% a 50% por tentativa, com taxa cumulativa de cerca de 70% após três tentativas (MARINELLI, *et al.*, 2003).

3.4.6 Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)

A injeção intracitoplasmática de espermatozoides consiste em uma variante da fertilização *in vitro*. Nesta técnica, o encontro de gametas não ocorrerá de forma natural, mas sim com a injeção de um único espermatozoide no citoplasma do ovócito, com a ajuda de um micromanipulador. Suas etapas são indução da ovulação, aspiração folicular, identificação e classificação ovocitária, preparação e capacitação espermática, preparação e limpeza ovocitária, microinjeção dos espermatozoides, avaliação embrionária e transferência embrionária (CORNEL *et al.*, 2014).

As etapas da indução da ovulação, aspiração folicular, identificação e classificação ovocitária, avaliação embrionária e transferência embrionária podem seguir os mesmos procedimentos utilizados pela FIV convencional. A limpeza ovocitária tem como objetivo remover as células da camada *cumulus oophorus* através da incubação dos ovócitos em meio contendo hialuronidase, a qual digere o ácido hialurônico e desfaz as conexões entre as células do cumulus. Após isso, com uso de micropipetas de vidros, os ovócitos são aspirados sucessivamente para auxiliar na limpeza mecânica dos mesmos. (AGGELIS *et al.*, 2006). Após a limpeza do ovócito, faz-se a microinjeção do espermatozoide, utilizando-se de duas micropipetas, sendo uma de sucção (para manter o ovócito em posição) e outra de injeção. Como demonstrado na FIGURA 2, um único espermatozoide é imobilizado com o auxílio da micropipeta de injeção (Etapa I), sua cauda é aspirada (Etapa II), o ovócito é imobilizado com a micropipeta de sucção (Etapa III) e, finalmente, o

espermatozoide é injetado dentro do ooplasma na posição de 3 horas (Etapa IV) (ABDELMASSIH, 2001).

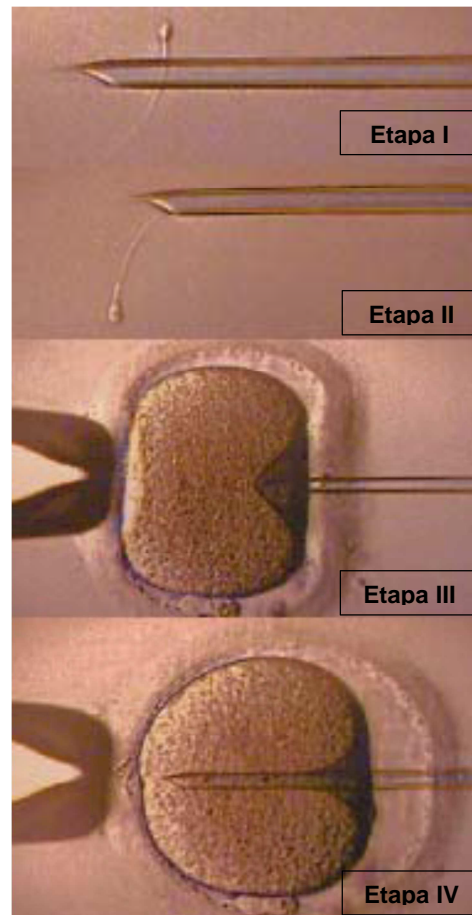


FIGURA 2. ETAPAS INJEÇÃO CITOPASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI). I: IMOBILIZAÇÃO DO ESPERMATOZOIDE; II: ASPIRAÇÃO DO ESPERMATOZOIDE PARA O INTERIOR DA MICROPIPETA; III: UM MICROMANIPULADOR MANTÉM O OÓCITO NO LUGAR, ENQUANTO O OUTRO É INSERIDO NO CITOPLASMA DO OVÓCITO; IV: O ESPERMATOZOIDE QUE ESTA NO INTERIOR DA AGULHA É INJETADO NO INTERIOR DO OVOCITO.

FONTE: ABDELMASSIH (2001)

A técnica de ICSI pode ser utilizada para qualquer quantidade de espermatozoides, desde que um deles apresente vitalidade. Desta maneira, é uma técnica indicada para casos de fator masculino grave, como oligoastenoteratozoospermia e criptozoospermias (JUNGWIRTH *et al.*, 2012). Assim, o uso de espermatozoides provenientes de um doador é cada vez mais raro quando a ICSI se torna a técnica de escolha (DZIK *et al.*, 2012). As taxas de gravidez são semelhantes às da fertilização *in vitro* “clássica”, com 25 a 50% de sucesso por tentativa e 70% após três tentativas (JUNGWIRTH *et al.*, 2012).

3.4.7 Transferência Tubária de Zigoto (ZIFT) ou Embriões (TET)

As duas técnicas são um híbrido entre a GIFT e FIV, porém ao invés de serem transferidos para as tubas uterinas, o óvulo e os espermatozoides, transfere-se, no caso da ZIFT, o embrião em seu primeiro estágio de fertilização (zigoto, 24 horas após a FIV) e, para a TET faz-se o mesmo procedimento, porém a transferência do embrião é realizada no segundo dia após a FIV, quando o embrião já tem de duas a oito células (SAMPAIO *et al.*, 2014). Sendo assim a técnica é recomendada para casos semelhantes à GIFT, podendo ainda adicionar o fator masculino moderado e falha no tratamento pela técnica de GIFT (SAMPAIO *et al.*, 2014).

3.4.8 Complicações das técnicas de reprodução assistida

Os pacientes que se submetem às técnicas de RA devem ser orientados quanto aos riscos que a RA pode acarretar, sendo que as complicações mais comuns incluem a hiperestimulação ovariana e as gestações múltiplas (DZIK *et al.*, 2012).

A síndrome de hiperestímulo ovariano (SHEO) pode ocorrer em todas as técnicas em que se faz uso de medicamentos indutores de ovulação. Apesar de não possuir sua fisiopatologia totalmente elucidada, seus principais sintomas incluem a distensão e desconforto abdominal e, nas formas mais severas, pode ocorrer hipovolemia, distúrbios de coagulação e insuficiência renal. Mulheres jovens, magras e portadoras de síndrome do ovário policístico são as que possuem maiores chances de desenvolver a SHEO e (LEMOS, 2001). O risco para o SHEO em mulheres que se submeteram à fertilização *in vitro* é de 20% para casos leves, 5% para o hiperestímulo moderado e 1% para o grave, o qual agrega risco de morte (BASSIL *et al.*, 1995).

O segundo risco mais comum é referente às gestações múltiplas, as quais são, com frequência, associadas à morbidade materna. Segundo a American Society for Reproductive Medicine, a chance de uma gestação múltipla acontecer naturalmente é 20%, enquanto que com o uso de estimulantes ovarianos essa taxa pode subir para 39-67%, sendo que 13% dos casos é resultante de técnicas de reprodução assistida (MULTIPLE, 2012).

Desta maneira, alguns países, como Bélgica e Inglaterra, tem questionado o uso das técnicas de RA, as quais em função da alta dosagem de hormônios

utilizada, acarreta em maiores custos para o procedimento, além de aumentarem as chances de desenvolvimento da SHEO e ocorrência de gestações múltiplas (OMBELET, 2007). Como propostas alternativas para evitar as complicações da RA são aventadas as possibilidades do uso do “ciclo natural” ou da estimulação ovariana mínima (GARCIA *et al.*, 2012).

3.4.9 Estimulação mínima

Apesar da RA ser um tratamento comum para casais inférteis, a sua disponibilidade é pequena em países em desenvolvimento ou até mesmo em países desenvolvidos. As dificuldades de acesso estão principalmente relacionadas ao alto custo cobrado pelas clínicas particulares e também à falta de serviços oferecidos por clínicas públicas (BAHAMONDES & MAKUCH *et al.*, 2014)

Também é reconhecido que os protocolos de estimulação ovariana apresentam riscos facilmente identificáveis, como estresse emocional, síndrome da hiperestimulação ovariana, desconforto abdominal e também perigos relacionados às gestações múltiplas. Apesar do crescente número de aplicação dessas técnicas, bem como a sua evolução ao longo do tempo, ainda não está claro qual o número adequado de ovócitos necessários para uma FIV. As respostas individuais ao tratamento padrão variam consideravelmente, mas na maioria dos casos são obtidos entre 8 e 15 ovócitos, sendo que os excedentes são criopreservados ou doados (FAUSER *et al.*, 1999).

Uma nova proposta de estimulação ovariana mais suave mostrou ter múltiplas vantagens em relação aos protocolos de estimulação convencional, sendo conhecida como estimulação mínima ou, popularmente, Mini-FIV. A Mini-FIV é uma técnica que possui a intenção de promover uma estimulação ovariana mais natural, semelhante ao que ocorreria no organismo feminino. O seu princípio básico é utilizar uma quantidade menor de hormônios, o que reduz a dor e desconforto gerado pelas aplicações através de injeções, número de folículos aspirados e de embriões que serão manipulados laboratorialmente, o que acarreta em menores custos para a técnica e mais conforto para a paciente (ZHANG *et al.*, 2010).

No geral, durante a estimulação ovariana de um ciclo normal de FIV, o crescimento de múltiplos folículos é estimulado com gonadotrofinas exógenas. Nos protocolos mais utilizados as gonadotrofinas são injetadas em doses diárias de duas a seis

vezes por dia (dependendo da resposta ovariana) durante 1-3 semanas (FAUSER *et al.*, 1999). Já nos ciclos de estimulação mínima, medicamentos de preço mais acessível, como o citrato de clomifeno (Clomid, 50mg) pode ser injetado uma vez ao dia do 3° ao 8° dia do ciclo menstrual, para estimular a secreção natural das gonadotrofinas. Como reforço, uma dose baixa de FSH é administrada nos dias 8, 10 e 12. Desta maneira, o Clomid não apenas estimula naturalmente a secreção própria de FSH pela hipófise (por meio do bloqueio do efeito supressor do estrogênio), mas também bloqueia o pico de LH, prevenindo uma ovulação prematura. A medicação de estimulação é mantida até que o ultrassom confirme a presença de folículos prontos para a ovulação. Uma vez obtido o desenvolvimento adequado dos folículos, um agonista de GnRH pode ser administrado para estimular o pico de LH e maturação final dos ovócitos (ZHANG *et al.*, 2010).

Protocolos de estimulação mais suave tem mostrado muitas vantagens sobre as estimulações ovarianas comuns. E vários artigos vem reportando uma melhora na qualidade dos ovócitos com protocolos que utilizam menos medicação (ZHANG *et al.*, 2010). Por exemplo, HEIJNEN *et al.* (2007), observaram que ciclos tradicionais e de estimulação mínima de FIV apresentaram os mesmos resultados nas taxas de “bebê em casa”. Através da análise genética dos embriões, também foi possível observar uma maior porcentagem de anormalidades genéticas naqueles obtidos por FIV tradicional (73%), quando comparados com o percentual de 55% de anormalidades genéticas obtidas nos embriões obtidos pela Mini-FIV. Além disso, a proporção de gemelaridades foi de 0,5% na Mini-FIV versus 13% no tratamento com a FIV com estimulação tradicional.

2. 5 EPIDEMIOLOGIA DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

A prevalência mundial da infertilidade é estimada entre 4 a 14% e, internacionalmente, há um consenso de que 8 a 10% dos casais que vivem juntos são inférteis. Esta porcentagem é maior em países subdesenvolvidos – 10%, comparados a 8% nos países desenvolvidos (BAHAMONDES & MACUCK, 2014). Desta maneira, em 2007, uma revisão de dados de pesquisas populacionais de infertilidade indicou que mais de 72 milhões de pessoas no mundo são inférteis e

que destas, 40.5 milhões estavam buscando tratamento médico, porém apenas 22% desse total consegue de fato recursos terapêuticos (BOIVIN *et al.*, 2007). No caso do Brasil, são estimados que existam cerca de cinco milhões de casais inférteis (BAHAMONDES & MACUCK, 2012).

Foi calculado que de todos os casais que tratam a infertilidade, 10% deles irão precisar de alguma forma de reprodução assistida (SHARMA *et al.*, 2009). Apesar de não haver nenhuma razão para acreditar que a indicação para RA seria diferente em países com poucos recursos, a disponibilidade internacional das técnicas de RA é altamente variável. Por exemplo, um estudo de 2002 demonstrou que ICSI e FIV eram técnicas presentes apenas em 24% dos países membros da OMS. E esses países correspondiam juntos a 78% da população mundial, com 91% do produto doméstico bruto do mundo (COLLINS, 2001).

O último relatório do comitê internacional de monitoramento das técnicas de reprodução assistida - International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) que compilou dados referentes ao ano de 2004, reuniu dados de 2184 clínicas de 52 países, analisando um total de 95.443 ciclos no mundo. Segundo ele, a Europa foi a região com o maior número de clínicas que informaram seus dados, correspondendo a 70% do total. Analisando os países individualmente, o Japão, seguido dos Estados Unidos foram os com mais clínicas, 647 e 349 respectivamente (SULLIVAN *et al.*, 2013).

Ainda sobre o relatório mundial, o número de ciclos completados variou notavelmente por localização geográfica. Clínicas que reportaram menos de 100 ciclos estavam principalmente na Ásia e América Latina, e as que informaram mais de 1000 ciclos estavam localizadas na Eslovênia, Holanda, Bélgica, Austrália Israel e Nova Zelândia. Sendo assim, a variabilidade das técnicas de reprodução assistida variou de 14 ciclos por milhão de pessoas no Equador, para 3844 ciclos por milhão de pessoas em Israel. O Brasil contribuiu neste ano de análise com 9126 ciclos de reprodução assistida, obtendo uma proporção de 59 ciclos por milhão de pessoas, abaixo do valor estimado para a América Latina, de 69 ciclos por milhão de pessoas (SULLIVAN *et al.*, 2013).

Sobre a utilização das técnicas, foi relatada uma tendência de aumento da proporção de ICSI sobre as técnicas convencionais de fertilização, que pode ser considerada uma preferência internacional na prática da RA (SULLIVAN *et al.*, 2014). Isso pode ser facilmente observado nos América Latina por exemplo, onde 86 das

fertilizações in vitro são realizadas através de ICSI (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2014). Já na Europa ou nos Estados Unidos o número é menor, onde respectivamente 68 e 67% das fertilizações são decorrentes da técnica (KUPKA *et al.*, 2013; SART, 2015).

Outro aspecto importante para a variabilidade de acesso às técnicas de reprodução assistida está relacionada aos altos custos envolvidos. Uma vez que a infertilidade ainda não é considerada uma doença, a cobertura dos tratamentos de infertilidade não está incluída nas políticas de saúde pública (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2008). No Brasil é razoável pensar que cerca de 3.6 mulheres em idade fértil dependeriam do sistema de saúde público para o tratamento da infertilidade. Mesmo que o país tenha melhorado a sua posição econômica, os custos dos tratamentos em clínicas particulares de RA ainda são incompatíveis com o ganho mensal da maioria da população que depende deste sistema público. O custo de um ciclo de fertilização in vitro no Brasil no setor privado gira em torno de \$6,000 dólares, no entanto apenas 5,3% da população ganha a o equivalente a isso mensalmente (BAHAMONDES & MACUCK, 2012).

4 MÉTODOS

Inicialmente foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de livros, artigos em revistas/periódicos, teses, dissertações, sites governamentais e normas e legislação vigente no país, publicados em português, inglês ou espanhol. Esse levantamento teve como objetivo compilar informações sobre o histórico, regulamentação e principais técnicas utilizadas da reprodução humana, sendo que as bases de dados consultadas foram: Centro Latino Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of EUA (MedLine), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME) e Chocrane Library.

Como o trabalho proposto foi do tipo epidemiológico de caráter descritivo, tendo como foco, a análise de dados públicos disponíveis sobre a reprodução humana assistida e dados populacionais no Brasil e América Latina, foram buscadas também as bases de dados disponíveis, as quais incluíram os relatórios anuais publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), denominado SisEmbrio (Relatório Nacional de Produção de Embriões) e os registros anuais publicados pela Rede Latino Americana de Reprodução Assistida (REDLARA). O período incluído no presente estudo foi de 2008 a 2013, o qual foi definido de acordo com a disponibilidade de dados.

4.1. BANCOS DE DADOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

4.1.1 SisEmbrio

SisEmbrio, é o relatório anual referente aos Bancos de Tecidos Germinativos do Brasil, o qual começou a ser publicado em 2008 pela ANVISA através da Portaria MS nº 2.526, de 21/12/2005. O primeiro relatório contou com dados referentes até março do mesmo ano. Porém, apenas o segundo relatório divulgado continha informações sobre o período completo do ano de 2008. Por esse motivo, as análises

foram realizadas com base no segundo ao sétimo relatório do SisEmbrio (2008-2013). O acesso a esses relatórios é público e foram localizados na página da Anvisa na internet (<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home>). Apenas como exemplo, o último relatório (número 7) está disponível como arquivo em pdf (Portable Document Format), podendo ser acessado através do link: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b3df8a00449b6eb485a4851624d7ec81/7_relatorio.pdf?MOD=AJPERES.

As variáveis analisadas nos relatórios SisEmbrio no período de 2008 a 2013 incluíram: número de BCTGs, número de embriões doados para pesquisa, número de embriões congelados, taxa de clivagem e taxa de fertilização, por estado e por região do Brasil. A partir de 2011 o SisEmbrio passou a divulgar também, além dos dados já citados, informações relacionadas a indicadores de qualidade dos BCTGs, os quais foram analisados, então, apenas para o período de 2011 a 2013. Tais indicadores incluem a taxa de fertilização, taxa de clivagem embrionária, número médio de ovócitos por mulher, produzidos a partir de ciclos de fertilização *in vitro*. Segundo a ANVISA, um ciclo concluído caracteriza-se por uma estimulação ovariana onde pelo menos um ovócito é coletado. Todos os dados foram divulgados por região e também por estados brasileiros.

4.1.2 REDLARA

A Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (REDLARA) é uma instituição científica e educacional, estabelecida em 1995, que agrupa mais de 90% dos centros que realizam técnicas de reprodução assistida na América Latina. No início contava com apenas 50 centros, mas atualmente tem 172 centros cadastrados. O registro dos centros é voluntário, bem como o envio de dados para a preparação dos relatórios que a REDLARA disponibiliza anualmente sobre os centros e as técnicas de reprodução assistida. As informações da REDLARA foram obtidas diretamente da sua página na internet (http://www.redlara.com/aa_portugues/default.asp), dentro do item Registros (http://www.redlara.com/aa_portugues/registro.asp) e, em seguida, acessando o arquivo em pdf através do link dos registros anuais. Como exemplo, o link para o registro anual de 2008 é http://www.redlara.com/images/arq/2008_registro%202008.pdf.

Apesar de haverem muitas outras informações publicadas nos registros anuais no período de 2008 a 2012, utilizamos apenas os dados que foram publicados de forma individualizada, por país, o que incluiu o número de centros e número de ciclos realizados. Os dados dos anos 2010 a 2012 foram publicados na forma de artigo científico pelo Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida, tendo incluído também o número de técnicas de RA realizadas por país; FIV, ICSI, TEF e OD (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2012; 2013,2014).

4.1.3 Bancos de dados demográficos e indicadores de qualidade de vida

Para normalizar alguns dados e melhor analisar as informações sobre as técnicas de RA, buscamos também informações demográficas para o Brasil e países da América Latina incluídos na REDLARA. Os dados populacionais do Brasil incluíram população geral, população por região e por estado, bem como população de mulheres em idade fértil. Os dados foram extraídos de projeções que incorporam parâmetros demográficos, calculados com base no Censo Demográfico de 2010, o último censo brasileiro do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, com base na revisão de 2013, disponível na página http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm.

Para fins de cálculo da taxa de natalidade no Brasil, buscamos também o número de nascidos vivos entre o período de 2008 a 2013 junto ao sistema Datasus do Ministério da Saúde Brasileiro através do registro sistemático de dados de mortalidade e de sobrevivência (Estatísticas Vitais). A Taxa de Natalidade foi calculada como recomendado: $\text{Número de Nascidos vivos} / \text{População} * 1000$. As informações referentes à população foram extraídas da projeção do Censo demográfico de 2010, revisão de 2013 (IBGE). Já o Número de Nascidos Vivos é disponibilizado no Portal DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil, com acesso através do sistema TABNET (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>).

Informações sobre a população geral dos países da América Latina, foram obtidas junto às páginas de internet oficiais dos respectivos institutos de estatística de cada país: Argentina (INDEC; <http://www.indec.mecon.ar/>), Bolívia; (INE;

<http://www.ine.gob.bo>), Chile (INE; <http://www.ine.cl>), Colômbia (DANE; <http://www.dane.gov.co/>), Equador (SNI; <http://sni.gob.ec>), Guatemala (INE; <http://ine.gob.gt>), México (CONAPO; <http://www.conapo.gob.mx>), Nicarágua (BCN; <http://www.bcn.gob.ni>), Panamá (INEC; <http://www.contraloria.gob.pa>), Peru (INEI; <http://www.inei.gob.pe>), República Dominicana (ONU; <http://portal.onu.org.do/republica-dominicana>), Uruguai (INE; <http://www.ine.gub.uy>) e Venezuela (INE; <http://www.ine.gob.ve>).

Com o objetivo de verificar a relação entre os dados disponíveis sobre a RA e indicadores de qualidade de vida nos países da América Latina buscamos também os valores publicados para o índice de desenvolvimento humano (IDH), o qual representa uma medida resumida do progresso, a longo prazo, em três dimensões básicas do desenvolvimento humano, em um determinado país, região ou cidade: renda, educação e saúde, oferecendo desta maneira uma alternativa a outro indicador bastante utilizado, o Produto Interno Bruto (PNUD, 2015). Foram obtidos apenas os valores de IDH do período entre 2010-2012 para os países da América Latina, conforme relatório publicado anualmente pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), os quais estão disponíveis para acesso na página <<http://hdr.undp.org/en/2014-report>>. No entanto, para os anos de 2008 e 2009 tal relatório não estava disponível.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas junto aos bancos de dados acessados foram transferidas para planilhas na forma como foram publicados e, no caso específico do número de BCTGs e de ciclos de fertilização *in vitro* realizados, os dados também foram normalizados para a população total do país, região ou estado, conforme o caso, sendo expresso na forma de número/milhão de habitantes.

A análise dos dados foi realizada com auxílio do programa GraphPad Prism, versão 5.0, tendo sido feita, inicialmente, a análise descritiva, com cálculo de tendência (média) e dispersão (desvio padrão) por país, região, estado, período ou ano, conforme a disponibilidade de informação. A seguir, as médias dos diferentes

países, regiões, estados e/ou anos foram comparadas por meio de análise de variância (ANOVA), seguida de pós teste de Tukey.

Foi realizada também análise de correlação entre as variáveis obtidas junto ao SisEmbryo e dados demográficos brasileiros (BCTGs, número de ciclos de fertilização *in vitro* realizados, taxa de fertilização, taxa de clivagem embrionária, número médio de ovócitos por mulher, população, taxa de natalidade do Brasil e número de BCTGs e ciclos por milhão de habitantes). Para os dados provenientes dos registros da REDLARA foram verificadas as correlações entre as seguintes variáveis: número de centros, número de ciclos, população, número de centros e ciclos por milhão de habitantes e IDH.

Para todos os testes realizados, foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS BRASILEIROS

5.1.1 Dados demográficos

O Brasil está entre os cinco países mais populosos do mundo, sendo o mais populoso da América Latina. Segundo projeções, o país passou a marca de 200 milhões de habitantes e para 2015 estimou-se uma população de 204 milhões de habitantes (IBGE, 2013). A população brasileira, por região e ano, ao longo do período de estudo (2008 a 2013) é apresentada na FIGURA 3.

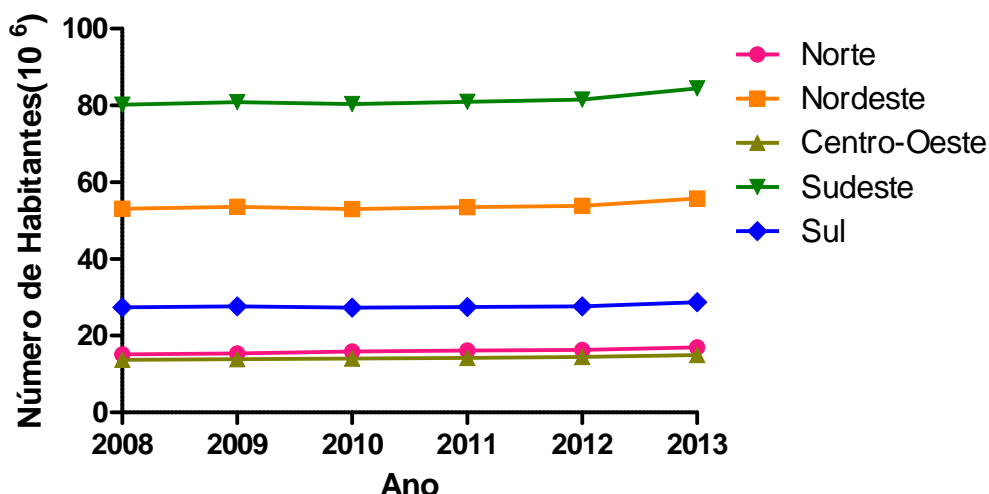


FIGURA 3 – NÚMERO DE HABITANTES (10^6) POR REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008 A 2013.
 FONTE: IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA

Do total da população brasileira 27% são representados por mulheres em idade fértil, com um total de 55,8 milhões (IBGE, 2013). Os dados da população de mulheres em idade fértil, por região e ano, ao longo do período de estudo são apresentados na FIGURA 4. A região Sudeste apresentou o maior número de mulheres em idade fértil, correspondendo a uma média de 11,8% do total da população brasileira. As regiões Norte e Centro-Oeste, por outro lado, apresentam os menores números, com o número de mulheres em idade fértil equivalente, em ambas, a 2% da população total do Brasil.

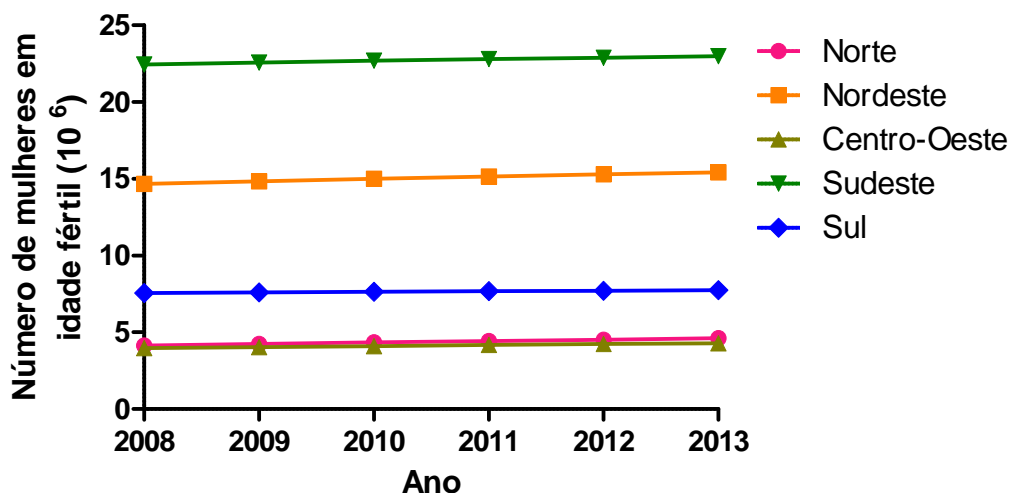


FIGURA 4 – POPULAÇÃO (em milhões) DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL (15-49 ANOS) POR REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008-2013.
FONTE: IBGE (2013)

5.1.2. Número de BCTGs

Com base nos dados publicados pelo SisEmbrio entre o período de 2008 a 2013, verificou-se um crescimento no número de BCTGs brasileiros que relataram suas informações para a ANVISA (figura 5), passando de 32, em 2008, para 93 bancos, em 2013. Isso representa um aumento de mais de 190% em todo o país. A região sudeste foi a que mais notificou BCTGs em todo o período analisado, sendo que, em 2013, o número de BCTGs do Sudeste correspondia a mais da metade do total de BCTGs reportados para o Brasil. Já a região Norte, que passou a informar seus dados apenas em 2011, com um único centro, foi a região que informou o menor número de BCTGs (apenas dois, no ano 2013). Apesar de o Sudeste ter apresentado o maior número de centros, a região que mais ampliou o número de BCTGs informados ao longo do período de estudo foi o Centro-Oeste, passando de um banco, em 2008, para 8 BCTGs, em 2013.

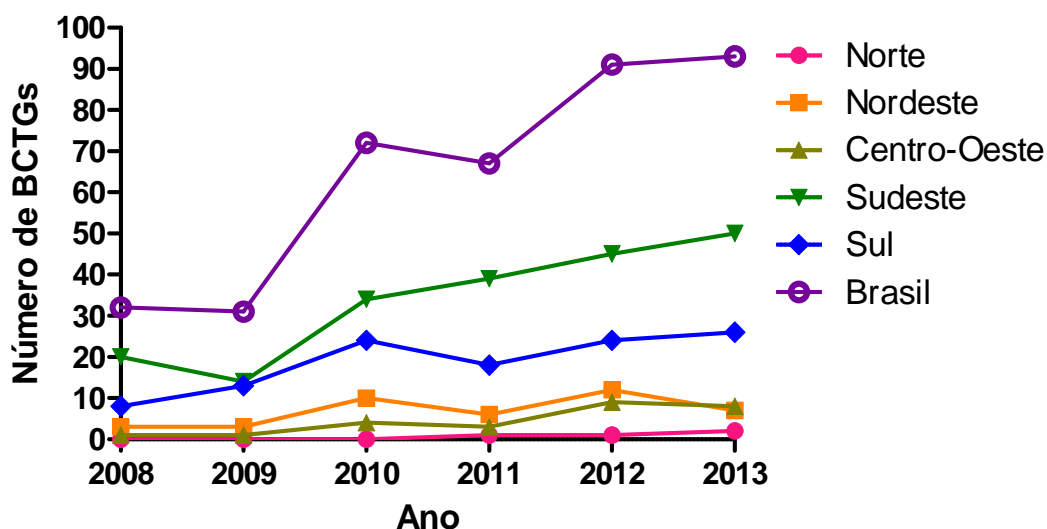


FIGURA 5 - NÚMERO DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS POR REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008 A 2013.
 FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES - SISEMBRIO.

As análises por estados brasileiros revelaram que São Paulo e Paraná foram os estados com maior número de centros de reprodução assistida informados no período analisado, com média anual de 23 e 13 BCTGs, respectivamente (FIGURA 6). Os estados de Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, vêm na sequência, com um número médio de BCTGs informados entre 5 e 9. Os demais estados informaram um número de BCTGs inferior a quatro ou não foram incluídos nos relatórios do SisEmbrio, o que possivelmente indica a ausência de BCTGs nos mesmos.

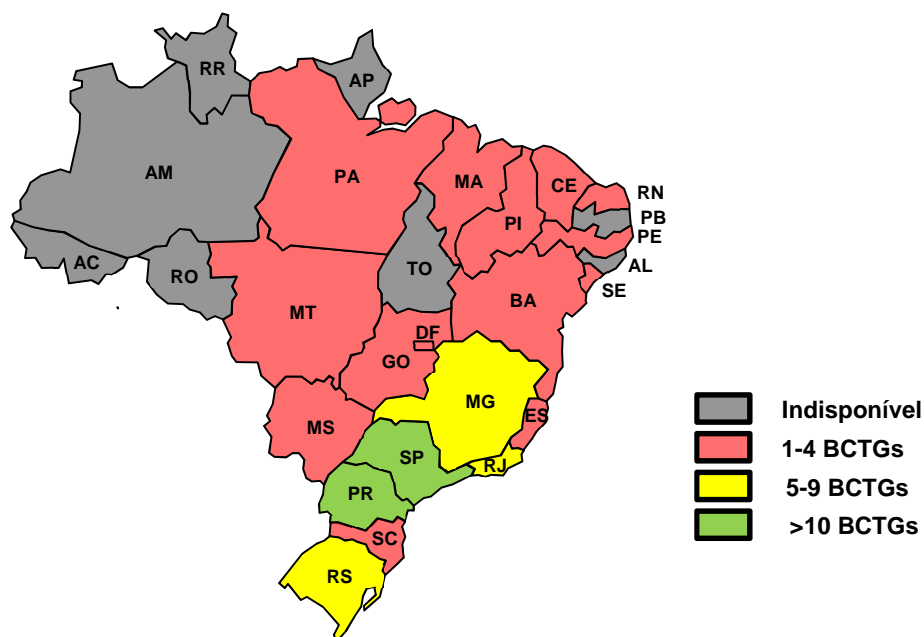


FIGURA 6 – NÚMERO MEDIO DE BANCOS DE TECIDOS GERMINATIVOS – BCTGS POR ESTADO NO BRASIL ENTRE 2008 A 2013.
 FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES E IBGE- SISEMBRIO.

Quando o número de BCTGs foi normalizado por milhão de pessoas, notou-se que, em 2008, a proporção de bancos para a população brasileira era baixa, porém aumentou durante o período todas as regiões (FIGURA 7). O Norte foi a região que apresentou o menor número, com uma média de 0,04 BCTGs/milhão de pessoas, cerca de 10 vezes menor do que a média nacional de 0,44, no mesmo período. Já o Sul, expressou os melhores números, com mais de 0,67 estabelecimentos cadastrados por milhão de habitantes.

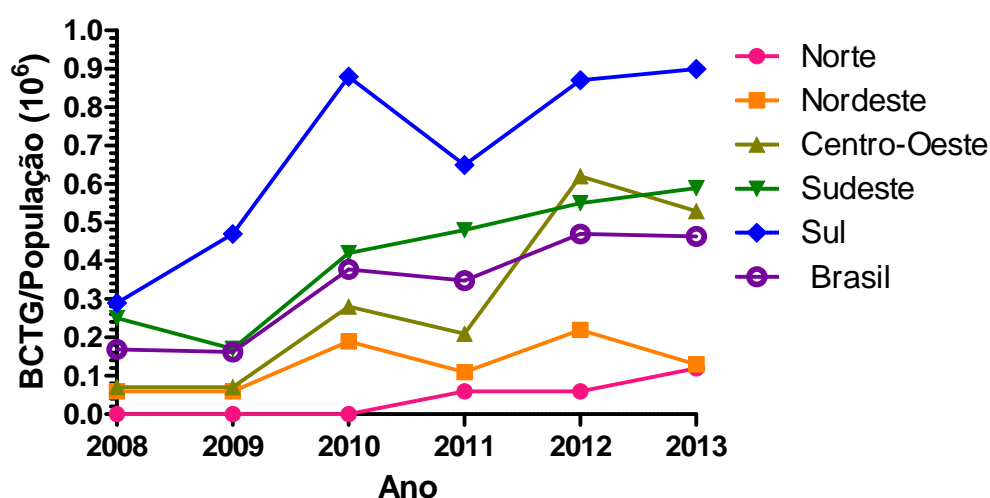


FIGURA 7 -NÚMERO DE BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS – BCTGs, CADASTRADOS NO SISEMBRIO, NORMALIZADOS POR MILHÃO DE PESSOAS PARA CADA REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008 A 2013.
 FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE.

A análise do número de BCTGs/milhão de habitantes por estados brasileiros revelou que o Paraná é o estado com a maior média ($1,21 \pm 0,05$), sendo significativamente diferente de todos os estados, exceto Mato Grosso e Distrito Federal (FIGURA 8). Já a Bahia apresentou o valor mais baixo, com uma proporção vinte vezes menor do que a do Paraná ($0,06 \pm 0,00$). Além disso, a média do Paraná também foi maior do que as médias de seis outros estados.

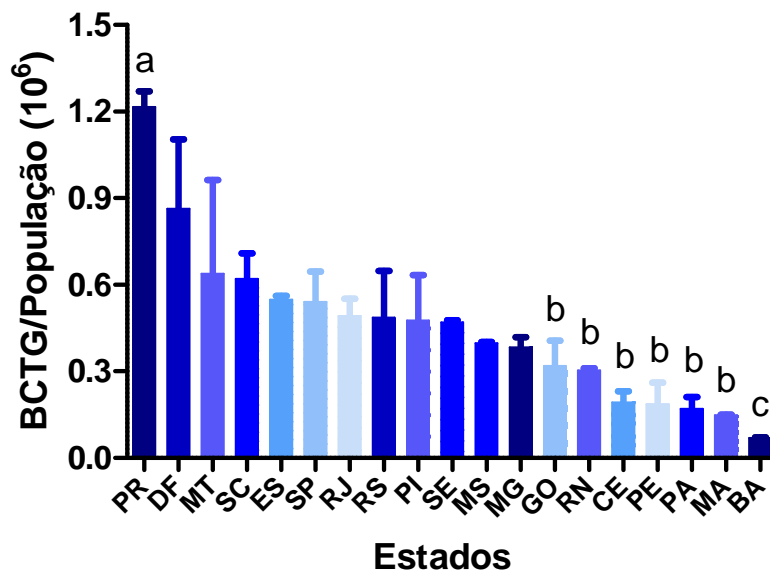


FIGURA 8 – NÚMERO MEDIO DE BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS – BCTGs CADASTRADOS NO SISEMBRIO, NORMALIZADOS POR MILHÃO DE PESSOAS PARA CADA ESTADO DO BRASIL ENTRE 2008 A 2013.

a- indica diferença significativa com todos os estados exceto Distrito Federal e Mato Grosso ($p < 0,05$)

b- indica diferença com o Distrito Federal ($p < 0,05$)

c- indica diferença com Santa Catarina e Distrito Federal ($p < 0,05$)

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA – IBGE.

4.1.3 Número de embriões congelados ou doados para pesquisa

Entre 2008 e 2013, um total de 4488 embriões foram destinados para pesquisa com células-tronco em todo o Brasil, sendo a maioria deles (68%) provenientes da região Sudeste (TABELA 1).

TABELA 1 - NÚMERO DE EMBRIÕES DOADOS PARA PESQUISA POR REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008 A 2013

Região	2008	2009	2010	2011	2012	2013	TOTAL
Norte	0	0	0	0	0	0	0
Nordeste	0	27	7	26	0	25	85
Centro-Oeste	0	19	0	421	4	34	478
Sudeste	356	444	60	807	311	1057	3035
Sul	26	0	681	68	0	115	890
Total	382	490	748	1322	315	1231	4488

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES - SISEMBRIO.

Como pode ser observado na FIGURA 9, o número total de embriões congelados no Brasil, aumentou cerca de sete vezes entre 2008 e 2013, sendo que novamente, a região Sudeste é a que mantém a maioria, com 66% do total de embriões em 2013, enquanto o Norte detém apenas 8% do total relatado.

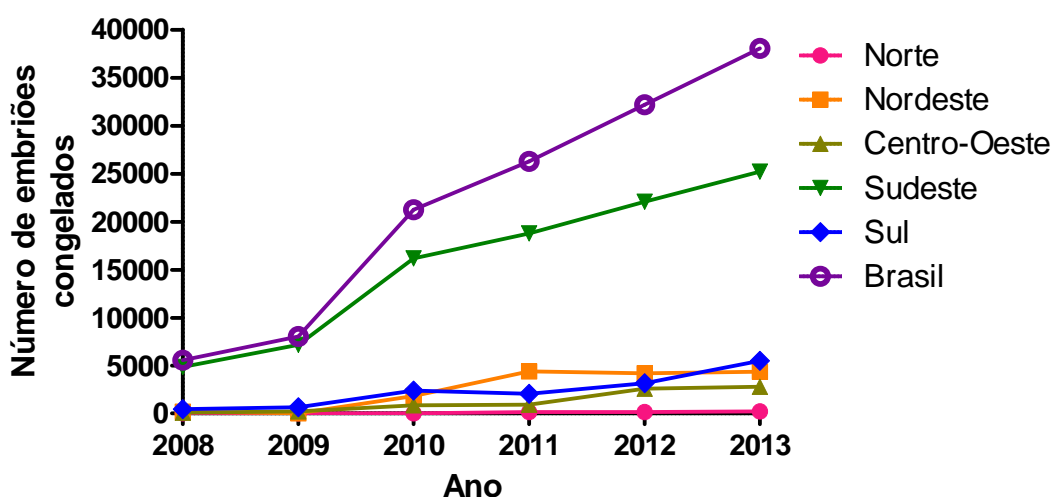


FIGURA 9 -NÚMERO DE EMBRIÕES CONGELADOS POR REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2008-2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

5.1.4 Número de ciclos de fertilização *in vitro* realizados

O número de ciclos de fertilização *in vitro* realizados aumentou em 62% entre os anos de 2011 e 2013 no Brasil (FIGURA 10), tendo sido realizados um total de 59261 ciclos no território nacional nesse período.

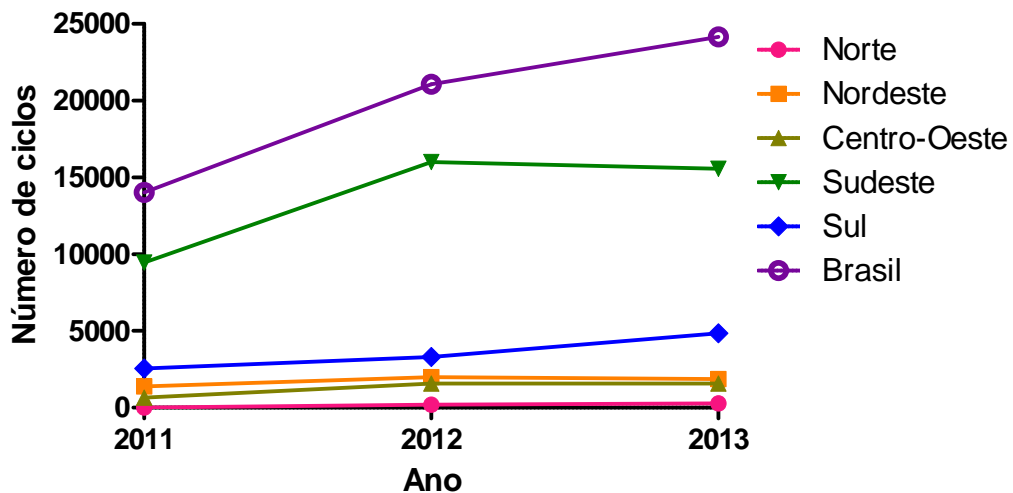


FIGURA 10 -NÚMERO DE CICLOS REALIZADOS DO BRASIL POR REGIÃO ENTRE 2008 A 2013
 FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

* SEGUNDO A ANVISA, UM CICLO CONCLUÍDO CARACTERIZA-SE POR UMA ESTIMULAÇÃO OVARIANA ONDE PELO MENOS UM OVÓCITO É COLETADO.

Quando analisado por regiões brasileiras, o Sudeste foi a região que realizou a maior quantidade de ciclos, seguido do Sul, Nordeste, Centro-Oeste e por último o Norte. A região Sudeste realizou uma média de 13688 ciclos por ano, enquanto o Norte realizou em média 155 ciclos por ano, no período entre 2011 a 2013.

Com relação aos estados brasileiros, individualmente, São Paulo expressou a maior média de ciclos no período analisado, sendo significativamente maior do que os demais, com a média de 8950 ciclos por ano (FIGURA 11). Por último ficou o Maranhão, com uma média de apenas 34 ciclos, como mostra a FIGURA 11.

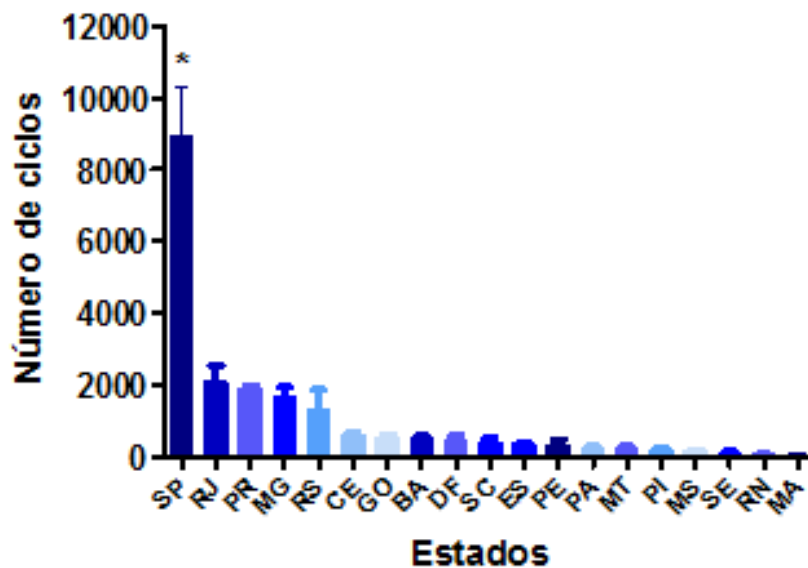


FIGURA 11 –NÚMERO MÉDIO DE CICLOS REALIZADOS EM BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS – BCTGS POR ESTADO DO BRASIL ENTRE 2011-2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

*INDICA DIFERENÇA SIGNIFICATIVA COM OS DEMAIS ESTADOS ($p < 0,05$).

Também foi calculada a proporção de ciclos realizados por milhão de pessoas para cada região brasileira. A média do Brasil foi de 75,3 ciclos para cada milhão de habitantes, como mostra a FIGURA 12. No Sudeste foi registrada a maior proporção, com quase o dobro da média nacional. E novamente, a região Norte relatou o menor número de procedimentos registrados por habitantes (10^6), com uma proporção média de 9,27.

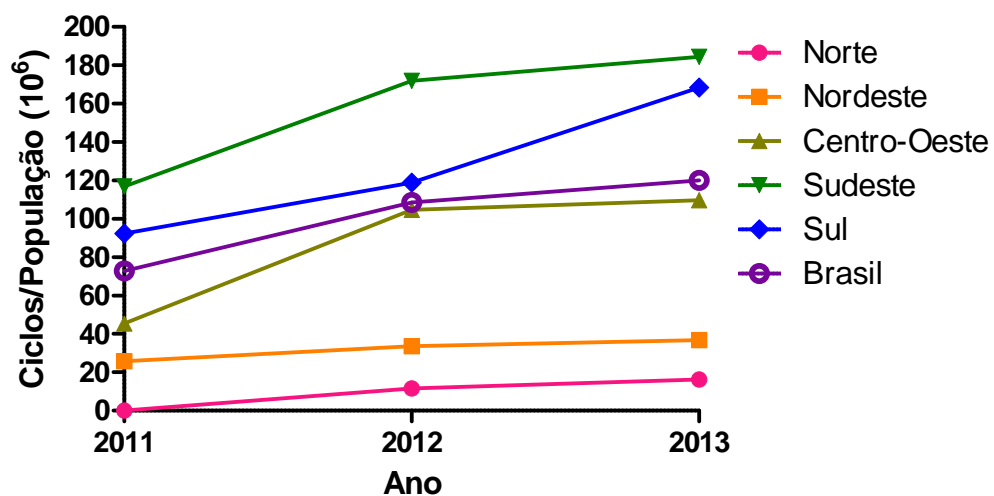


FIGURA 12 -NÚMERO DE CICLOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR MILHÃO DE PESSOAS PARA CADA REGIÃO DO BRASIL ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES - SISEMBRIO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE.

O perfil individual dos estados para a média do número de ciclos realizados entre 2011 a 2013, por milhão de habitante, revelou que São Paulo teve a maior média ($210,4 \pm 29,46$), seguido do Paraná e Distrito Federal, respectivamente com $175,4 (\pm 9,16)$ e $165,6 (\pm 48,18)$ ciclos por milhão de habitantes. A menor média foi registrada no Maranhão, com apenas 5,10 ciclos ($\pm 1,23$) por milhão de habitantes, correspondendo a um número 40 vezes menor do que o apresentado por São Paulo. (FIGURA 13).

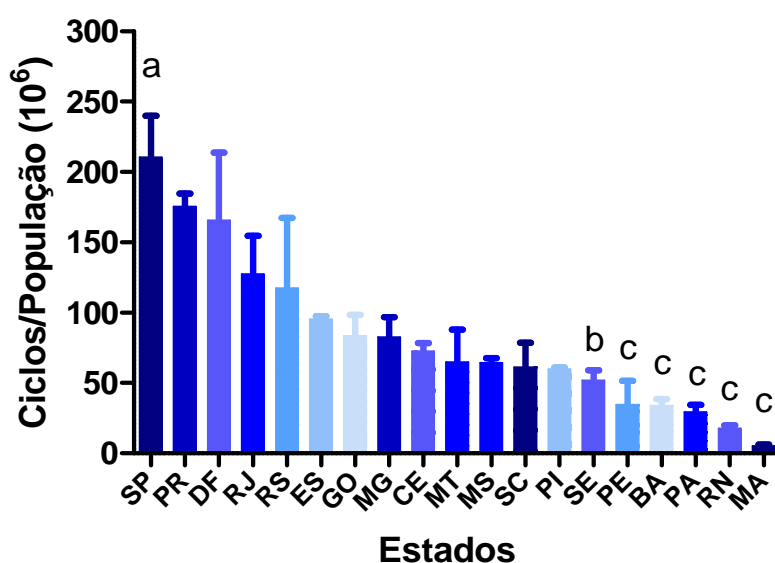


FIGURA 13 – NÚMERO MEDIO DE CICLOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA CADASTRADOS NO SISEMBRIO, NORMALIZADOS POR MILHÃO DE PESSOAS PARA CADA ESTADO DO BRASIL ENTRE 2011 A 2013.

a- INDICA DIFERENÇA SIGNIFICATIVA COM TODOS OS ESTADOS EXCETO PARANA, DISTRITO FEDERAL, RIO DE JANEIRO, RIO GRANDE DO SUL E ESPIRITO SANTOS ($p < 0,05$)

b- INDICA DIFERENÇA COM O PARANA ($p < 0,05$)

c- INDICA DIFERENÇA COM O PARANA E DISTRITO FEDERAL ($p < 0,05$)

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE.

5.1.5 Indicadores de qualidade dos BCTGS

Começando pela taxa de fertilização, o Brasil teve uma taxa média de 72% ($\pm 1,6$) durante o período analisado. O Norte foi a região com a menor média ($58\% \pm 7,5$) enquanto o Sudeste teve a maior média ($75\% \pm 0,3$). Os valores médios do Brasil e de cada região estão apresentados por ano na FIGURA 14. Não houve diferença estatística entre as regiões ou entre os anos avaliados ($p \leq 0,005$).

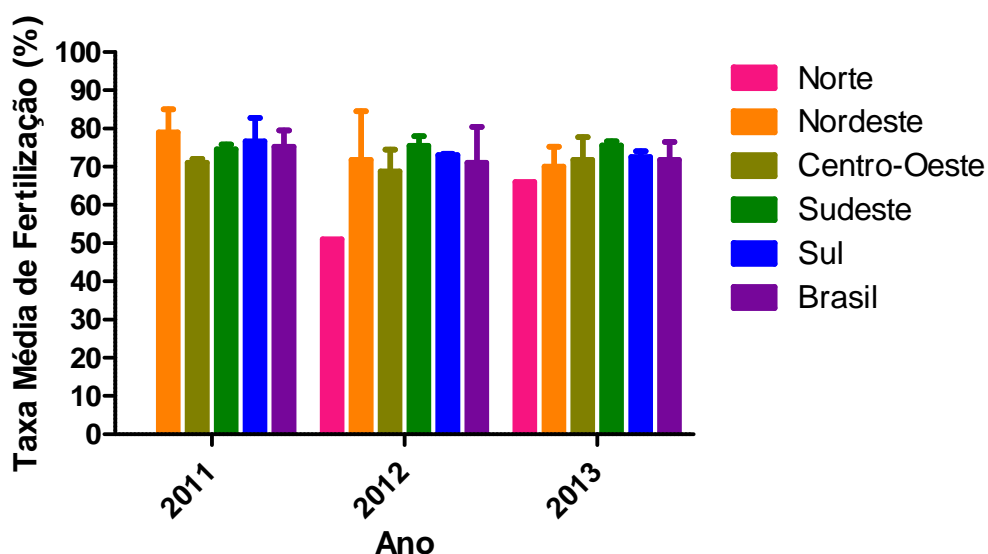


FIGURA 14 – TAXA DE FERTILIZAÇÃO MÉDIA DOS BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR REGIAO DO BRASIL ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

Analisando individualmente os estados de cada região (FIGURA 15), o Maranhão registrou a taxa de fertilização média mais elevada do país ($87\% \pm 5,0$), enquanto o Pará teve o menor índice de sucesso da técnica, ficando 14 pontos percentuais abaixo da média nacional ($58\% \pm 7,5$).

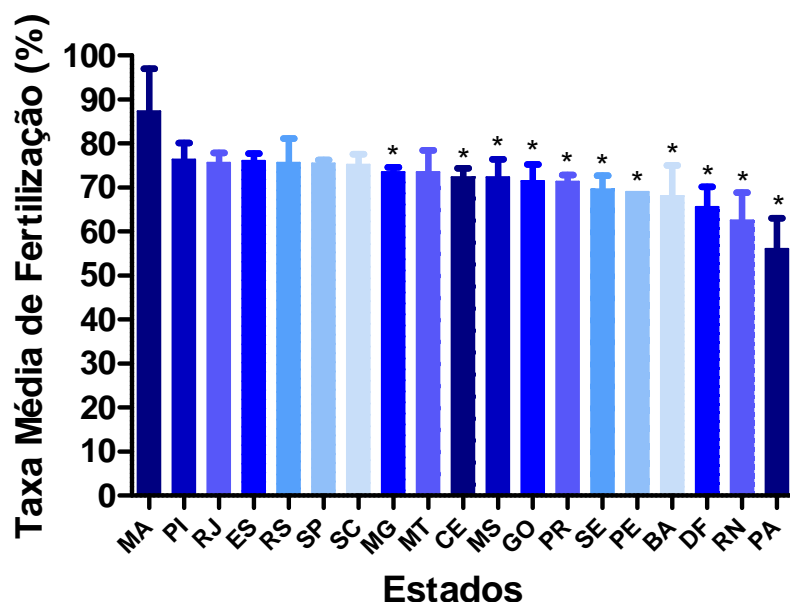


FIGURA 15 – TAXA MÉDIA DE FERTILIZAÇÃO DOS BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS POR BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR ESTADO BRASILEIRO ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

*INDICA DIFERENÇA SIGNIFICATIVA COM O MARANHÃO ($p < 0,05$).

Em relação à taxa de clivagem embrionária houve pouca variação na mesma região durante os três anos de análise. A média nacional para o período ficou estabelecida em 94% ($\pm 1,2$). Não houve diferença estatística por região ou por ano (FIGURA 16).

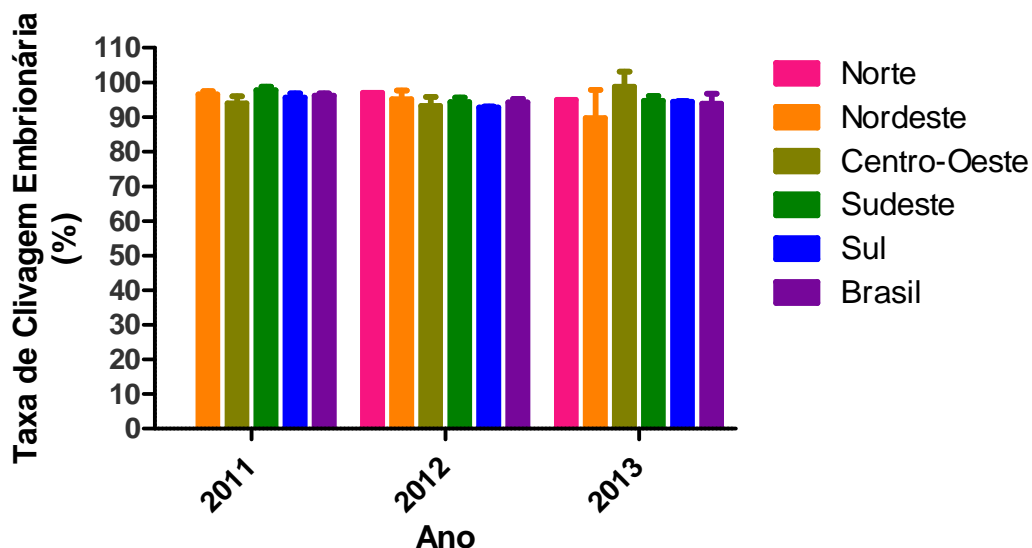


FIGURA 16 – TAXA MÉDIA DE CLIVAGEM EMBRIONÁRIA RELATADAS PELOS BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR REGIAO DO BRASIL ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

Quando comparamos os estados brasileiros, o Piauí e Distrito Federal obtiveram as maiores taxas médias de clivagem embrionária, enquanto a Bahia apresentou o menor valor (81% \pm 16,0; FIGURA 17), porém nenhuma diferença significativa foi encontrada.

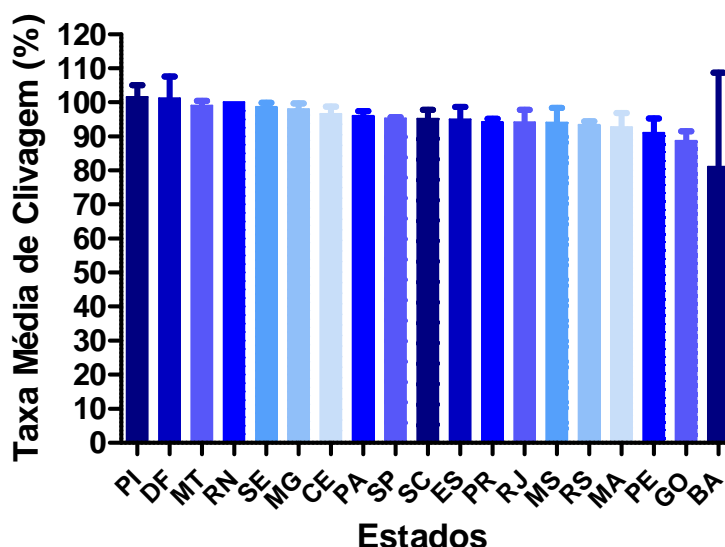


FIGURA 17 – TAXA MÉDIA DE CLIVAGEM EMBRIONÁRIA RELATADAS PELOS BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR ESTADO BRASILEIRO ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

Por fim, o último indicador de qualidade dos BCTGs analisado, que é o número médio de ovócitos obtidos por ciclo de fertilização *in vitro*, teve uma média no Brasil de 8,4 ($\pm 0,04$; FIGURA 18). A região Norte a região teve a menor média ($7,2 \pm 0,56$) e o Centro-Oeste apresentou o maior valor ($9,5 \pm 0,31$), porém não houve diferença significativa por região ou por ano.

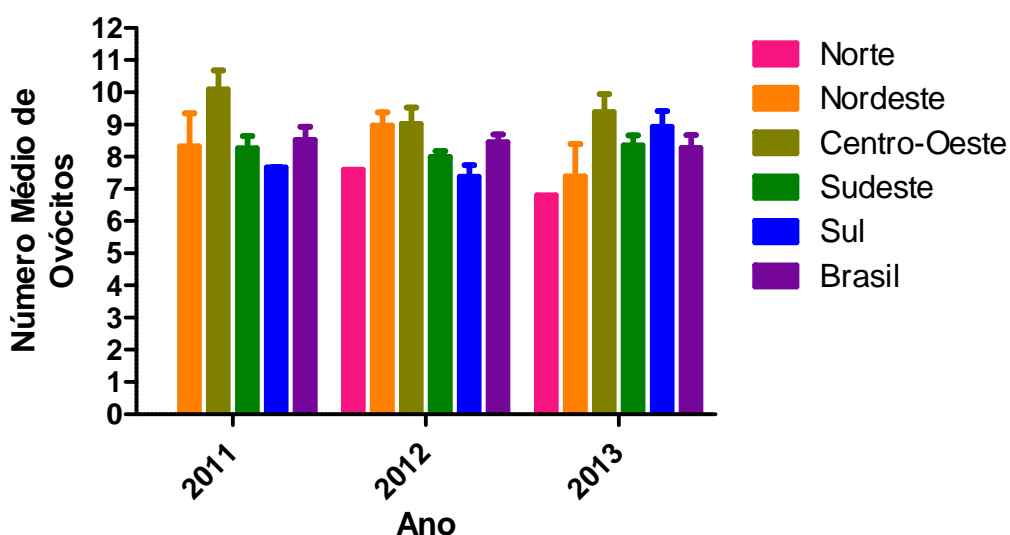


FIGURA 18 – NÚMERO MÉDIO DE OVOCITOS COLETADOS POR CICLO* DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR REGIAO DO BRASIL ENTRE 2011 A2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES - SISEMBRIO

* SEGUNDO A ANVISA, UM CICLO CONCLUÍDO CARACTERIZA-SE POR UMA ESTIMULAÇÃO OVARIANA ONDE PELO MENOS UM OVÓCITO É COLETADO.

A análise do número médio de ovócitos obtidos por ciclo de fertilização *in vitro* por estado brasileiro (FIGURA 19) demonstrou que o Piauí apresentou o maior valor ($10,9 \pm 0,49$), enquanto o Sergipe teve a menor média ($6,2 \pm 3,53$) de ovócitos por mulher, diferindo significativamente do Piauí e Mato Grosso.

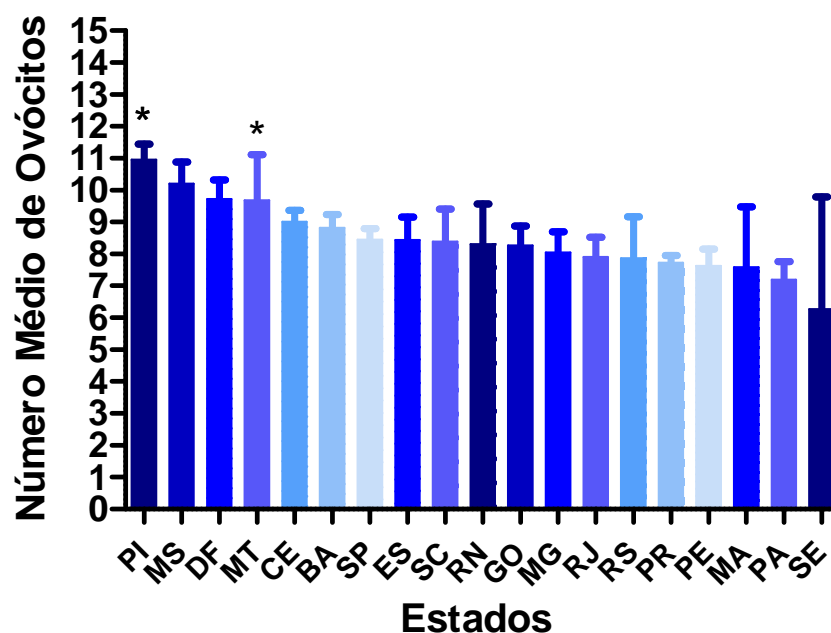


FIGURA 19 – NÚMERO MÉDIO DE OVOCITOS COLETADOS POR CICLO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM BANCOS DE CELULAS E TECIDOS GERMINATIVOS - BCTGS CADASTRADOS NO SISEMBRIO POR ESTADO DO BRASIL ENTRE 2011 A 2013.

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES – SISEMBRIO.

*INDICA DIFERENÇA SIGNIFICATIVA COM O SERGIPE ($p < 0,05$).

5.2 DADOS DA AMÉRICA LATINA

As informações gerais sobre a reprodução humana assistida na América Latina são apresentadas na TABELA 2. O relatório anual da REDLARA contou com dados referentes a 14 países, incluindo o Brasil, ao longo dos cinco anos analisados (2008-2012). Além disso, verificou-se uma média total de 143 centros participantes, conduzindo anualmente 40061 ciclos. O número médio de centros e ciclos realizados por milhão de habitantes foi de 0,27 e 76,68 respectivamente.

TABELA 2 – QUADRO GERAL DOS PAÍSES DA AMÉRICA LATINA PARTICIPANTES DA REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA (REDLARA) E SEUS RESPECTIVOS DADOS: NÚMERO MÉDIO DE CENTROS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, RAZÃO DO NÚMERO DE CENTROS POR MILHÃO DE HABITANTES, NÚMERO MEDIO DE CICLOS REALIZADOS, RAZAO DO NUMERO DE CICLOS POR MILHAO DE PESSOAS E INDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO (IDH).

	População (10 ⁶)**	Centros	Centros/ População	Ciclos	Ciclos/ população	IDH*
Argentina	39,75	23,2	0,58	9545	239,11	0,793
Bolívia	10,03	0,6	0,06	83	8,15	0,656
Brasil	189,61	55,6	0,29	17906	93,37	0,720
Chile	16,76	7,4	0,43	1919	112,16	0,802
Colômbia	44,45	9,6	0,21	1351	29,71	0,702
Equador	13,81	4,8	0,34	598	41,93	0,708
Guatemala	13,68	1,0	0,07	105	7,28	0,587
México	106,68	26,4	0,24	4775	44,02	0,758
Nicarágua	5,67	0,6	0,10	57	9,80	0,588
Panamá	3,54	0,8	0,22	182	48,80	0,761
Peru	28,81	4,2	0,14	1872	63,46	0,727
R. dominicana	9,63	0,6	0,06	37	3,85	0,683
Uruguai	3,36	2,0	0,59	374	111,05	0,779
Venezuela	27,69	6,2	0,22	1252	44,16	0,731
Total	513,46	143	0,27	40061	76,68	0,710

FONTE: REDLARA – REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, PNUD – PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA DESENVOLVIMENTO

*IDH: DADOS DISPONÍVEIS APENAS PARA O PERÍODO 2010 A 2012.

**INSTITUTOS OFICIAIS DE ESTATÍSTICA DE CADA PAÍS.

Analisando-se os dados de RA do Brasil ao longo do período estudado, em comparação com os quatro países da América Latina com os números mais significativos (Argentina, Chile, Uruguai e México), verificou-se que em relação ao número de centros (FIGURA 20), o Brasil foi o país com o maior número de centros, com uma média de 56 estabelecimentos cadastrados por ano. Isso representa um número 59% maior do que o segundo país, o México.

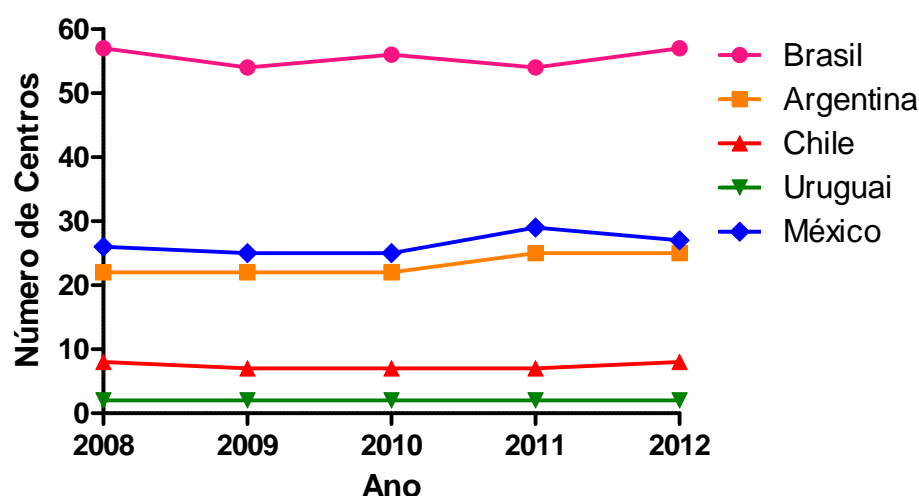


FIGURA 20 - NÚMERO DE CENTROS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA CADASTRADOS NA REDLARA POR PAÍS ENTRE 2008 A 2012.

FONTE: REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA – REDLARA.

No entanto, quando o número de centros é normalizado para a população do país, o Uruguai mostrou-se superior aos demais países analisados, com média de 0,7 centros para cada milhão de habitantes (FIGURA 21). O Brasil, por sua vez, apresentou uma média duas vezes menor do que o Uruguai, ficando na frente apenas do México.

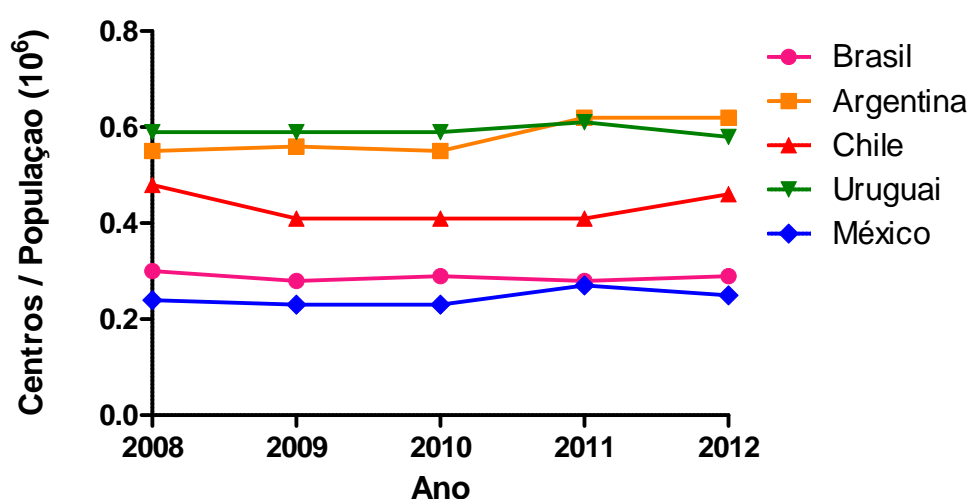


FIGURA 21 - NÚMERO DE CENTROS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA CADASTRADOS NA REDLARA POR MILHAO DE HABITANTES POR PAÍS ENTRE 2008 A 2012.

FONTE: REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA – REDLARA E INSTITUTOS OFICIAIS DE ESTATÍSTICA DE CADA PAÍS.

Quando a variável analisada foi o número de ciclos realizados, novamente o Brasil exibiu os maiores valores, com uma média de 17906 ciclos por ano, com um

crescimento de 20% em 2012 em comparação a 2008. A Argentina, em segundo lugar, e o menor número de ciclos foi realizado pelo Uruguai, com apenas 374 ciclos médios por ano. (FIGURA 22).

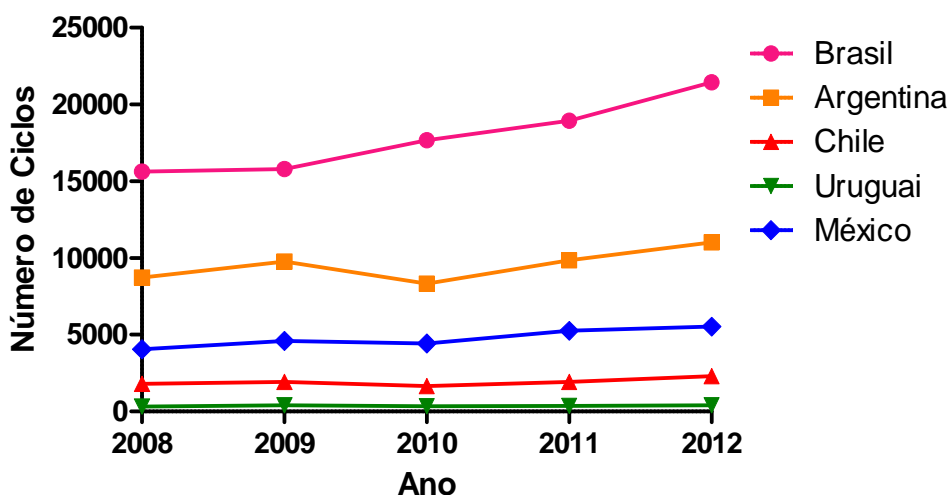


FIGURA 22 - NÚMERO DE CICLOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA REALIZADOS NOS CENTROS CADASTRADOS NA REDLARA POR PAÍS ENTRE 2008 A 2012.
FONTE: REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA – REDLARA.

Do mesmo modo que o número de centros, quando o número médio de ciclos é normalizado para a população do país (número de ciclos realizados/milhão de habitantes), esse panorama se altera. A Argentina passa a ser, o país com as médias mais altas, com aproximadamente 240 ciclos por milhão de habitantes (FIGURA 23). Em seguida estão o Uruguai e Chile com valores médios bastante semelhantes, 112 e 111 ciclos, respectivamente. Novamente o Brasil mostrou valores mais altos apenas em relação ao México, tendo uma média de ciclos por milhão de habitantes cerca de 3,5 vezes menor do que a Argentina.

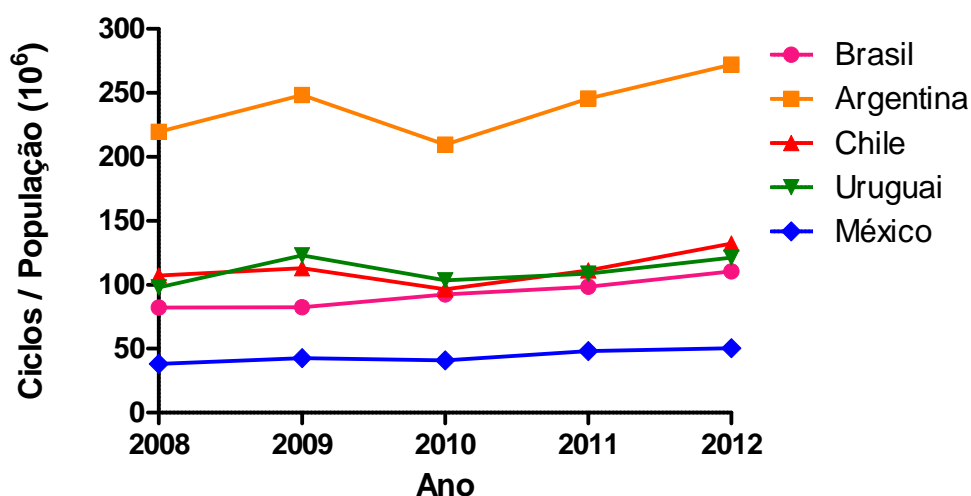


GRÁFICO 23 -NÚMERO DE CICLOS REALIZADOS POR MILHÃO DE HABITANTES POR PAÍS ENTRE 2008-2013,
 FONTE: REDE LATINO AMERICANA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA - REDLARA E INSTITUTOS OFICIAIS DE ESTATÍSTICA DE CADA PAÍS.

Um resumo do total de procedimentos de RA realizados nos países participantes da REDLARA entre 2010-2013 está apresentado na TABELA 3. No total, foram realizados 12.224 ciclos de FIV e 72,033 ciclos de ICSI. Sendo possível observar que a ICSI prevalece sobre a FIV, exceto na Bolívia, Nicarágua, República Dominicana e Venezuela. Segundo a tabela, o Brasil realizou 23% do total dos procedimentos de FIV e 55% dos de ICSI. Além disso, foi o país com o maior número de embriões doados, correspondendo a quase metade do número total. A Argentina foi o segundo país com o maior número de procedimentos em ICSI, sendo responsável por 21% deles e ainda, relatou o maior número de ovócitos doados, com mais de 31% do total. Já o México foi o país que mais realizou fertilizações *in vitro* no período, 25% do total.

TABELA 3 – PAISES PARTICIPANTES DA REDELARA E SEUS RESPECTIVOS DADOS REFERENTES A: NÚMERO MEDIO DE CENTROS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, TOTAL DE PROCEDIMENTOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* (FIV) E INJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOÍDES (ICSI) E NUMERO TOTAL DE OVOCITOS E EMBRIÕES DOADOS ENTRE 2010 A 2012.

	Centros	FIV	ICSI	Ovócitos doados	Embriões doados	
Argentina	23	1961	15375	5596	5849	
Bolívia	1	148	62	8	14	FON
Brasil	56	2768	39607	4167	10512	TE:
Chile	7	435	3676	522	1129	RED
Colômbia	10	968	1443	793	516	E
Equador	5	356	919	417	329	LATI
Guatemala	1	115	161	47	27	NO
México	26	3084	6357	3302	2383	AME
Nicarágua	1	168	66	17	0	RICA
Panamá	1	47	556	117	144	NA
Peru	4	1008	2311	2035	682	DE
R. Dominicana	1	97	50	31	7	REP
Uruguai	2	66	705	152	163	ROD
Venezuela	6	321	7	770	384	UÇÃ
Total	143	12224	72033	17974	22139	O
						ASSI
						STID

A – REDLARA.

5.3 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ANALISADAS

A análise de correlação feita entre os dados populacionais dos estados brasileiros com os respectivos dados de reprodução assistida dos relatórios publicados pelo SisEmbrio identificou correlações significativas entre a população total do estado com o número de centros ($r=0,83$) e número de ciclos realizados ($r=0,90$). Também foram encontradas correlações negativas significativas, porém mais fracas entre a taxa de natalidade e: número de BCTGs ($r=-0,30$) e número de ciclos realizados ($r=-0,38$).

A análise de correlação entre os dados populacionais e de RA dos países participantes da REDLARA demonstrou também forte correlação entre a população do país e o número médio de centros ($r=0,96$) e número médio de ciclos realizados ($r=0,88$). Adicionalmente, foi identificada correlação positiva entre o IDH e o número de centros por milhão de habitantes ($r=0,7226$) e número de ciclos por milhão de habitantes e IDH ($r=0,6977$).

5 DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi apresentar um panorama da reprodução assistida no Brasil dentro de um espectro epidemiológico através da análise relatórios nacionais do SisEmbrio e da América Latina – REDLARA, visto a escassez de estudos na literatura na área. Assim, no Brasil, foram analisados seis relatórios, somando um total de mais de 59 mil ciclos de tratamento, de 2008 até 2013. Já na América Latina, foram cinco relatórios, que juntos somaram mais de 200 mil ciclos entre 2008 a 2012. Desta maneira, a análise destas informações revelou tendências na prática da reprodução assistida nos diferentes estados e regiões do Brasil e também refletiram um panorama da inserção do Brasil entre os países da América Latina.

Com base nos dados apresentados da população brasileira de 200 milhões de habitantes, cerca de 27% do total são mulheres em idade fértil e considerando o estudo de BAHAMONDES & MAKUCH (2012) que aponta que cerca de 10% da população tem problemas com infertilidade, é razoável pensar que mais de cinco milhões de mulheres apresentam algum grau de infertilidade no país. Apesar do número de brasileiros inférteis ser elevado e o acesso ao tratamento ser ainda limitado (BAHAMONDES & MAKUCH, 2012), aparentemente o Brasil vem aumentando o seu número de centros de reprodução assistida cadastrados no SisEmbrio, que triplicou desde 2008 até 2013.

Segundo as informações contidas no relatório da ANVISA é difícil avaliar se o número de BCTGs vem crescendo no Brasil, ou se apenas a adesão dos bancos já existentes ao relatório é que vem aumentando, visto que a ANVISA não tem conhecimento exato da quantidade de BCTGs no Brasil. A estimativa desde o 5º relatório do SisEmbrio, seria de que existissem aproximadamente 120 centros no país. Porém dados referentes ao último relatório de fiscalização da Federação Internacional das Sociedades de Fertilidade reportou a existência no Brasil de 150 centros em 2010 e 200 em 2013 (ORY, 2013). Já GARCIA e colaboradores (2012), registraram 217 serviços que oferecem tratamento de reprodução assistida no Brasil, através de pesquisa em meio eletrônico e por telefone.

A quantidade estimada de centros no Brasil pode ser comparada por exemplo com países como a China, Espanha, e Turquia com 200, 150 e 130 centros

respectivamente. Já os três países do mundo com a maior quantidade de centros que oferecem serviços de reprodução humana são: Japão e Índia ambos com aproximadamente 600 centros cada um e Estados Unidos com 430 no total. Sendo assim, é possível afirmar que o Brasil seja o país com mais bancos na América Latina e que esteja entre os cinco países do mundo com mais centros de tratamento da infertilidade por meio da reprodução assistida (ORY, 2013).

Apesar da quantidade significativa de estabelecimentos de reprodução humana no Brasil, o número de centros de um país não necessariamente reflete um maior alcance da população aos serviços disponíveis. No caso do Brasil, a maioria das clínicas que oferecem técnicas de fertilização *in vitro* são particulares (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2008). Considerando que cerca de 3.6 mulheres em idade fértil no país dependem do sistema de saúde público para o tratamento da infertilidade, os custos dos tratamentos em clínicas particulares de reprodução assistida ainda são incompatíveis com o ganho mensal da maioria da população, visto que o custo de um ciclo de fertilização no Brasil gira em torno de \$6,000 dólares, o que é relativo a cerca de 25 salários mínimos. (BAHAMONDES & MACUCK, 2012).

Analisando regionalmente o Brasil, a região Sudeste foi a que aumentou em maior quantidade o seu número de bancos, porém foi o Centro-Oeste que revelou a maior proporção de aumento, havendo em 2013 sete vezes mais centros de reprodução assistida na região do que em 2008. Seguindo a tendência do Sudeste, São Paulo foi o estado com o maior número de BCTGs cadastrados no SisEmbrio, contendo 20% do total de centros brasileiros. Por outro lado Roraima, Rondônia, Amapá, Acre, Tocantins, Pernambuco e Alagoas não apresentaram nenhuma informação referente aos BCTGs.

Curiosamente, todos os estados mencionados sem informações sobre os BCTGs pertencem as regiões norte e nordeste, as quais também apresentam o menor valor do IDH das regiões brasileira com 0,660 e 0,684 e respectivamente. Desta maneira, ainda que não foi possível realizar a análise de correlação entre as regiões e estados brasileiros e seus IDH é possível notar uma tendência de regiões com mais vulnerabilidade econômica e social, serem também as que possuem menos centros de reprodução humana. Tal fato pode ter consequências ainda piores no Norte, onde devido a distribuição geográfica dos estados o deslocamento da população pode ser muito grande em busca de tratamento. Ao contrário do Nordeste

que possui maior facilidade em questão de distâncias entre seus estados e consequentemente tornaria melhor a viabilidade a outros centros de tratamento.

Em relação ao número de ciclos, novamente o Sudeste foi a região que mais contribuiu com o aumento na quantidade, sendo responsável por 67% dos ciclos do país. E seguindo essa tendência, a região a que apresentou o maior número de embriões congelados e a maior quantidade de embriões doados para pesquisa ao longo do período analisado.

Sendo apresentado tais dados é possível avaliar a variabilidade da disponibilidade da reprodução assistida no Brasil. A disponibilidade da reprodução assistida foi quantificada pelo número de BCTGs e de ciclos realizados por milhão de habitantes da região ou estado analisados. No Brasil, foi calculada uma média 0,45 centros para cada milhão de habitantes, proporção esta que cresceu mais de 180% desde o início do período analisado, em 2008. Porém esse número pode sofrer grandes variabilidade regionalmente e também entre estados. Como é o caso do Norte que possui tal proporção 17 vezes mais baixa do que o Sudeste, com 0,04 e 0,67 centros por milhão de habitantes respectivamente (FIGURA 7). O Paraná por sua vez, possui a maior quantidade de centros de reprodução assistida por milhão de habitantes no Brasil, apesar de possuir apenas 43% do número de clínicas de São Paulo.

Com relação a quantidade de ciclos normalizadas pela população, o Sudeste manteve-se com a maior proporção e São Paulo demonstrou o valor mais alto de ciclos realizados por milhão de habitantes. Sendo assim, tais dados indicam que a normalização do número de bancos e ciclos realizados, pela população da região ou estado é fundamental para que um melhor panorama da reprodução assistida no Brasil seja traçado. Visto que a população ao longo do tempo analisado manteve-se estável (FIGURA 3).

A partir de 2011, o modelo de relatório do SisEmbrio passou por modificações, publicando suas informações em um padrão mais uniforme e coerente nos anos seguintes. Assim, além de começar a divulgar o número de ciclos realizados por estabelecimentos, também introduziu os indicadores de qualidade dos BCTGs: taxa de clivagem, taxa de fertilização e média do número de ovócitos coletados por mulher. Tal medida pode ser explicada pela publicação da Lei nº 12.527/2011 (Lei de acesso à informação) que assegurou o acesso à informação a todos. Seguindo isso, a ANVISA determinou que tais dados fossem de ordem

pública, para que houvesse um maior controle dos BCTGs, ajudando os inspetores sanitários e também a população a os avalia-los.

A média nacional para a taxa de fertilização entre 2011 e 2013 foi 72,6% ($\pm 2,2$). Estes dados são compatíveis com a literatura internacional, que indica taxas entre 58 a 71% (BRISDEN, 2005; BRAUDE&ROWELL, 2003). A taxa de clivagem embrionária comportou-se nos diferentes estabelecimentos de maneira bastante homogênea. E mais uma vez, os valores apresentados pelos BCTGs do SisEmbrio foram compatíveis com os valores considerados normais pela literatura (BRAUDE&ROWELL, 2003). Revelando desta maneira um aspecto positivo entre esses indicadores que são similares com os apresentados por outros países do mundo, sugerindo uma alta qualidade dos BCTGs e também um alto grau de capacitação dos profissionais da área.

Sobre o número médio de ovócitos aspirados por paciente, a média brasileira nos três anos analisados foi de 8,41 ($\pm 0,07$) ovócitos por ciclo. Não há um consenso entre o número ótimo de ovócitos que devem ser coletados por ciclo. Respostas individuais ao tratamento e a própria escolha da técnica a ser utilizada variam muito o padrão do número ideal de ovócitos a serem aspirados, mas na maioria dos casos obtêm-se entre 8-15 ovócitos para cada estimulação (FAUSER *et al.*, 1999). Um estudo analisando mais de 400.000 ciclos de reprodução assistida revelou que cerca de 15 ovócitos devem ser coletados em um único ciclo para conseguir as melhores taxas de fertilização, entre 15-20 não há diferença significativa e com mais de 20 ovócitos as taxas de sucesso decaem (SUNKARA *et al.*, 2011). Desta maneira, os números apresentados pelos relatórios novamente se encaixam nos padrões internacionais.

Na América Latina o Brasil está inserido também como o país com o maior de centros e ciclos de reprodução assistida realizados. Apesar disso, novamente quando os números são normalizados pela população total de cada país, o retrato do Brasil na América Latina se transforma e fica compatível com aos seus respectivos valores de IDH, como mostrado com as correlações. Revelando que países com melhor IDH possuem mais centros de reprodução assistida e realizam mais ciclos de fertilização *in vitro* por milhão de habitantes. Apesar do Uruguai, Chile e Argentina apresentarem melhores valores para as proporções do que o Brasil, eles ainda estão muito abaixo do valor ideal calculado por COLLINS (2002) de 1500 ciclos por milhão de habitantes ou da média europeia por exemplo, de 2 centros por

milhão de habitantes (COLLINS, 2002). E a variabilidade fica ainda maior quando analisamos a América Latina como um todo, onde países como a República Dominicana cadastraram apenas 3,85 ciclos por milhão de pessoas. Isso ressalta ainda mais a variabilidade da disponibilidade da reprodução assistida dentro de um mesmo continente, como na Europa, que apesar de apresentar países com a maior disponibilidade de tratamento de reprodução assistida no mundo, como a Dinamarca que realiza mais de dois mil ciclos por milhão de habitantes, outros como a Letônia relataram apenas 80 ciclos por milhão de pessoas (ANDERSEN *et al.*, 2008).

Ao analisarmos as técnicas de reprodução humana utilizadas na América Latina através dos relatórios da REDLARA, ficou evidenciado que a ICSI é a técnica mais utilizada nos países cadastrados na América Latina e no Brasil, sendo realizada em 85% das fertilizações, apesar de ser indicada principalmente para casos de fator masculino grave (JUNGWIRTH *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos, por exemplo, 67% das fertilizações são realizadas com o auxílio da ICSI e apesar do alto custo, sua larga utilização pode ser explicada pelo fato da técnica apresentar grandes taxas de sucesso (SART, 2015).

Por fim, como limitações do estudo pode-se apontar a dificuldade de se obter informações sobre a reprodução assistida no país de maneira estruturada e organizada, além disso os relatórios não possuem fácil acesso, necessitando de uma extensa busca dentro dos sites dos seus órgãos responsáveis. Outro agravante importante foi a indisponibilidade de algumas variáveis para todos os anos de análise.

6 CONCLUSÕES

Com base nos objetivos propostos é possível concluir que:

- a) É difícil obter dados sobre reprodução assistida no Brasil. E diversas limitações foram encontradas ao longo do estudo, como; indisponibilidade dos dados para todos os anos e difícil acesso aos relatórios nos sites oficiais dos órgãos responsáveis;
- b) O Brasil possui um grande número de BCTGs e realiza uma grande quantidade de ciclos de reprodução assistida;
- c) O número de ciclos e de centros está distribuído de maneira não uniforme entre as diferentes regiões e estados do Brasil;
- d) A distribuição dos centros e ciclos na América Latina também não é uniforme;
- e) A distribuição dos centros e ciclos no Brasil e América Latina parece estar associadas a fatores socioeconômicos. Estando correlacionada positivamente ao IDH.
- f) A normalização dos dados do número de centros e de ciclos pela população do país, região ou estado permite uma análise comparativa dos dados;
- g) No Brasil, a qualidade dos BCTGs é alta e comparável a padrões internacionais.

Dessa maneira, os achados deste estudo colaboram para o conhecimento sobre a reprodução humana assistida no Brasil e evidenciam a necessidade de mais estudos epidemiológicos na área de maneira a auxiliar os governos a projetar políticas públicas na área.

REFERÊNCIAS

- ABDELMASSIH, R. Aspectos gerais da reprodução assistida. **Bioética**, v. 9, n. 2, p. 15–24, 2001.
- AGGELIS, A.; MATTOS, A.; PETTA, C.; NEVES, P, A. Associação entre morfologia do ovócito e taxa de fertilização após ICSI. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, n. 19, p. 2–8, 2006.
- ANDERSEN, A N.; GOOSSENS, V.; GIANAROLI, L.; et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. **Hum. Reprod.** v. 22, n. 6, p. 1513–1525, 2007.
- ASCH, R. H.; ELLSWORTH, L. R.; BALMACEDA, J. P.; WONG, P. C. Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. **Lancet**, v. 324, n. 8410, p. 1034–1035, 1984.
- BADALOTTI, M, & PETRACCO, A. **Fertilidade e infertilidade humana**. Rio de Janeiro: Medsi, 1997).
- BAHAMONDES, L.; MAKUCH, M. Barriers to access to infertility care and assisted reproductive technology within the public health sector in Brazil. **Facts Views Vis Obgyn**, v. 4, n. 4, p. 221–226, 2012.
- BAHAMONDES, L.; MAKUCH, M. Y. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. **Reproductive biology and endocrinology**, v. 12, n. 1, p. 87, 2014.
- BASSIL, S.; GODIN, P. A.; STALLAERT, S.; NISOLLE, M.; COOMAN, S.; DONNEZ, J. Ovarian hyperstimulation syndrome, A review. **Assist Reprod Rev**, v. 5, p. 90-96, 1995.
- BOIVIN, J.; BUNTING, L.; COLLINS, J. A.; NYGREN, K. G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. **Human Reproduction**, v. 22, n. 6, p. 1506–1512, 2007.
- BRASIL, Constituição (1988), Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.
- BRASIL, Conselho Federal de Medicina, Resolução CFM n, 1,358, de 11 de novembro de 1992. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 1994,

BRASIL, Lei n, 8,974, de 05 de jan de 1995, Lei da Biossegurança. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 1995.

BRASIL, Lei n, 11,105, de 24 de mar de 2005, Lei da Biossegurança. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2005.

BRASIL, Conselho Federal de Medicina, Resolução CFM n, 1,957, de 15 de dezembro de 2010. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2011.

BRASIL, Conselho Federal de Medicina, Resolução CFM n, 2,013, de 16 de abril de 2013. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2013.

BRAUDE, P.; ROWELL, P. Assisted conception. II — In vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection In vitro fertilisation. **British Medical Journal**, v. 327, n. p. 852–855, 2003.

BRISDEN, P. R. **Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction**. 3. ed. Cambridge: Taylor & Francis, 2005.

COHEN, J; TROUNSON, A; DAWSON, K; JONES, H; HAZEKAMP, J; NYGREN, K, G; HAMBERGER, L. The early days of IVF outside the UK. **Hum Reprod Update**, v. 11, n. 5, p. 439–459, 2005.

COLLINS, J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. **Human reproduction update**, v. 8, n. 3, p. 265–277, 2002.

COLLINS, J. Cost-effectiveness of in vitro fertilization. **Semin Reprod Med**, v. 19, n. 3, p. 279-289, 2001.

CONHECENDO as técnicas, Disponível em:

<<http://www.clinicamater.com.br/sp/tratamento.swf> >Acesso em: 01/03/2015.

CORNEL, C. A; GRIECO, S. C; SOARES, J. B; RIB, C. B, L. **Guideline de Reprodução Assistida**. Disponível em:

<http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_reproducao_%20assistida.pdf >, Acesso em: 18/11/2014.

DE BOER, K; MCARTHUR, S; MURRAY, C; JANSEN, R. First live birth following blastocyst biopsy and PGD analysis. **Reprod Biomed Online**, v. 4, n. S2, p. 35, 2002.

DE FREITAS, M.; SIQUEIRA, A.; SEGRE, C, A, M. Avanços em reprodução assistida. **Rev Bras Crescimento Desenvol Hum**, v. 18, n. 1, p. 93–97, 2008.

DE GEYTER, C. Assisted reproductive medicine in Switzerland. **Swiss medical weekly**, v. 142, n. w13569, p. 1–12, 2012.

DZIK, A; PEREIRA, D. H. M; FREITAS, G. C; CAVAGNA, M; do AMARA, W. N. Reprodução Assistida / Indicações e Tratamentos, In: **Atlas de Reprodução Humana**, 1 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2012.

FAUSER, B. C. J. M; DEVROEY, P; YEN, S. S. C; YEN, S. S. C; GOSDEN, R; CROWNLEY, W. F; BAIRD, J. T; BOUCHARD, P. **Human Reproduction**, v. 14, n. 11, p. 2681–2686, 1999.

FRANCO JR, J. G.; BARUFFI, R. L. R.; MAURI, A. L.; PETERSEN, C. G. **Reprodução Assistida**, 1. Ed. Revinter, 1997.

GARCIA, S; BELLAMY, M; de RUSSSI, K. Considerações sobre a reprodução assistida no contexto brasileiro. **XVIII Encontro Nacional de Estudos Populacionais - ABEP**, 18, 2012, Águas de Lindóia.

HEIJNEN, E. M; EIJKEMANS, M. J. C; DE KLERKE, C; POLINDER, S; BECKERS, N. G. M; KLINKERT, E. R; BROEKMANS, F. J; PASSCHIER, J; TE VELDE, E. R; MACKLON, N. S; FAUSER, B. M. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation : a randomised non-inferiority trial. **The lancet**, v. 369, n. 9563, p. 743–749, 2007.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm>, acesso em 06/04/2015.

JUNGWIRTH, A.; GIWERCMAN, A.; TOURNAYE, H, European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. **European urology**, v. 62, n. 2, p. 324–332, 2012.

KAMEL, R, M. Assisted Reproductive Technology after the Birth of Louise Brown. **J Reprod Infertil**, v. 14, n. 3, p. 96–109, 2013.

KOCOURKOVA, J.; BURCIN, B.; KUCERA, T. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in european countries. **Reproductive health**, v. 11, n. 1, p. 37, 2014.

KUPKA, M.; FERRARETTI, A. P.; GOOSSENS, V. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: Results generated from European registers by ESHRE. **Human Reproduction**, v. 28, n. 9, p. 2318–2331, 2013.

LEMONS, C. N; CAMARGOS, M. G. R. S; TAVARES, R. L; CAMARGOS, A. F. Fertilização Assistida. In: **Ginecologia ambulatorial**, Belo Horizonte: Coopmed, 2001.

MARINELLI, C. M; BORGES, J. E; ANTUNES, J. N, Reprodução Assistida e infertilidade masculina. **II Consenso Brasileiro de Infertilidade Masculina**, p. 81-88, 2003, São Paulo.

MULTIPLE gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. **Fertility and sterility**, v. 97, n. 4, p. 825–34, 2012.

OMBELET, W.; CAMPO, R. Affordable IVF for developing countries. **Reproductive biomedicine online**, v. 15, n. 3, p. 257–265, 2007.

ORY, D.J. **IFFS Surveillance 2013**. International Federation of Fertility Societies (IFFS). 2013.

PALERMO, G; JORIS, H; DEVROEY, P; VAN STEIRTEGHEM, A, C, Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. **Lancet**, v. 340, n. 8810, p. 17-18, 1992.

PEREIRA, D, H, M. A história da reprodução humana no Brasil. **Femina**, v, 39, n. 2, p. 59-64, 2011.

PEREIRA, L. L, **Assistência aos casais inférteis: uma análise da rede de atenção do sistema único de saúde na macrorregião de juiz de fora – minas gerais**. Tese (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora-MG, Juiz de Fora, 2013.

PERIN, P; Mancebo, A. C. A; Alegretti, J. R; Mizrahi, F. E; Soares, J. B; Wonchockier R. **I Consenso Brasileiro de Embriologia em Medicina Reprodutiva**, São Paulo: Pronúcleo – Núcleo Brasileiro de Embriologistas em Medicina Reprodutiva; 2004, p.11-20.

PNUD: Programa das nações unidas para o desenvolvimento. Índice de Desenvolvimento Humano. Disponível em: < <http://www.pnud.org.br/IDH/DH.aspx>>. Acesso em: 30/06/2015.

REDLARA. Registro Latino Americano de Reproducción Assistida, 2008. Disponível em: http://www.redlara.com/aa_portugues/registro_anual.asp?categoria=Registros%20Anuais&cadastroid=32. Acesso em: 04/10/2014.

REDLARA. Registro Latino Americano de Reproducción Assistida, 2009. Disponível em: http://www.redlara.com/aa_portugues/registro_anual.asp?categoria=Registros%20Anuais&cadastroid=316. Acesso em: 04/10/2014.

RÌSQUEZ, F. Inducción del crecimiento folicular y de la ovulación con gonadotropinas urinaria y recombinante. **Reproducción asistida moderna**, Buenos Aires, Latin Gráfica, 2003.

SAMPAIO, M; GEBER, S; FERREIRA, A. **Técnicas de Reprodução Assistida, Ginecologia**, 2011, e-book. Disponível em: < <https://www.bibliomed.com.br/book/showdoc,cfm?bookid=57&bookcatid=0&bookchptrid=1719> > Acesso em: 26/11/2014.

SART: Society for Assisted Reproducton Technology. **Clinic Summary Report**. Disponível em: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0 Acesso em: 01/06/2015.

SILVA, L. A; RAMOS-VASCONCELOS, G. R; PARCA, R. M; FREITAS, D. R. C; SANTOS, A. P. G; CHLARO, V. O; SPINDEL, R. Cadastro de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro*. **JBRA**, Edição especial, p. 13-14, 2006.

SISEMBRIO. 2º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ac13380474592b89b14df3fbc4c6735/r elatorio_sisembrio_2.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04/10/2014.

SISEMBRIO. 3º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7604538047457c1688eedc3fbc4c6735/ SisEmbrio_3_relatorio.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04/10/2014.

SISEMBRIO. 4º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/31396e804956d65cb0aaf54ed75891ae/ 4%C2%BA+Relat%C3%B3rio+SisEmbrio.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 04/10/2014.

SISEMBRIO. 5º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ee4898004d63c9ebb695f7c116238c3b/ 5_relatorio_2012.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04/10/2014.

SISEMBRIO. 6º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ee4898004d63c9ebb695f7c116238c3b/ 5_relatorio_2012.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04/10/2014.

SISEMBRIO. 7º Relatório Nacional de Produção de Embriões. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b3df8a00449b6eb485a4851624d7ec81/ 7_relatorio.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04/10/2014.

SHARMA, S. MITTAL, P. AGGARWAL, P. Preventing mother-to-child transmission of HIV. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 116, n. 1, p. 77–83, 2009.

STEPTOE, P. C; EDWARDS, R. G. Birth after reimplantation of human embryo. **Lancet**, v. 312, p. 366, 1978.

SULLIVAN, E. A.; ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; MANSOUR, R.; et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world

report: Assisted reproductive technology 2004. **Human Reproduction**, v. 28, n. 5, p. 1375–1390, 2013.

SUNKARA, S. K.; RITTENBERG, V.; RAINE-FENNING, N.; et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: An analysis of 400.135 treatment cycles. **Human Reproduction**, v. 26, n. 7, p. 1768–1774, 2011.

SUZUKI, M. In vitro fertilization in Japan — Early days of in vitro fertilization and embryo transfer and future prospects for assisted reproductive technology. **Proceedings of the Japan Academy**, v. 90, n. 5, p. 184–201, 2014.

TROUSON, A. E; LEETON, J. F; WOOD, E. C; WEBB, J; WOOD, J. Pregnancies in humans by fertilization *in vitro* and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. **Science**, v. 616, n. 4496, p. 861-862, 1981.

TROUSON, A; GARDNER, D. K, **Handbook of *in vitro* fertilization**. 1.ed. Boca Raton: CRC, 1993.

UNITED NATIONS. **Report of the International Conference on Population and Development**, Cairo, Egypt, 5–13 September 1994. New York: United Nations Population Fund, 1995.

UNITED NATIONS. **World contraceptive use, 2007**. USAID, Population Reference Bureau. World Population Data Sheet, 2008.

XU, K; SHI, Z. M; VEECK, L. L; HUGHES, M. R; ROSENWAKS, Z. First unaffected pregnancy using preimplantation genetic diagnosis for sickle cell anemia. **JAMA**, v. 18, n. 281, p. 1701-1706, 1999.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; SCHWARZE, J.-E.; GALDAMES, V. Assisted reproductive technology in Latin America: an example of regional cooperation and development. **ESHRE Monographs**, v. 2008, n. 1, p. 42–47, 2008.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F; SCHWARZE, J. E; CROSBY, J. A; MUSRI, C; de SOUZA, M. C. B. Assisted reproductive technologies in Latin America: The Latin American Registry, 2010. **JBRA**, v. 16, n. 6, p. 320-327, 2012.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F; SCHWARZE, J. E; CROSBY, J. A; MUSRI, C; de SOUZA, M. C. B. Assisted reproductive technologies (ART) in Latin America: The Latin American Registry, 2011. **JBRA**, v. 17, n. 4, p. 216-224, 2013.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F; SCHWARZE, J. E; CROSBY, J. A; MUSRI, C; de SOUZA, M. C. B. Assisted reproductive technologies (ART) in Latin America: The Latin American Registry, 2012. **JBRA**, v. 18, n. 4, p. 127-135, 2014.

ZHANG, J; CHANG, L; SONE, Y; SILBER, S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. **Reproductive biomedicine online**, v. 21, n. 4, p. 485–495, 2010.